



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-057594-00000-0000
Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
DERIVADOS DE CARBAMATOS DE ALQUIL-HETEROCICLOS,
SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO _____
PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057594- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Ahmed ABOUABDELLAH**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia**3. Aude FAYOL**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia**5. Julien VACHE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia**7. Philippe YAICHE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia**2. Nathalie CHEREZE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia**4. Mourad SAADY**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia**6. Corinne VERONIQUE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

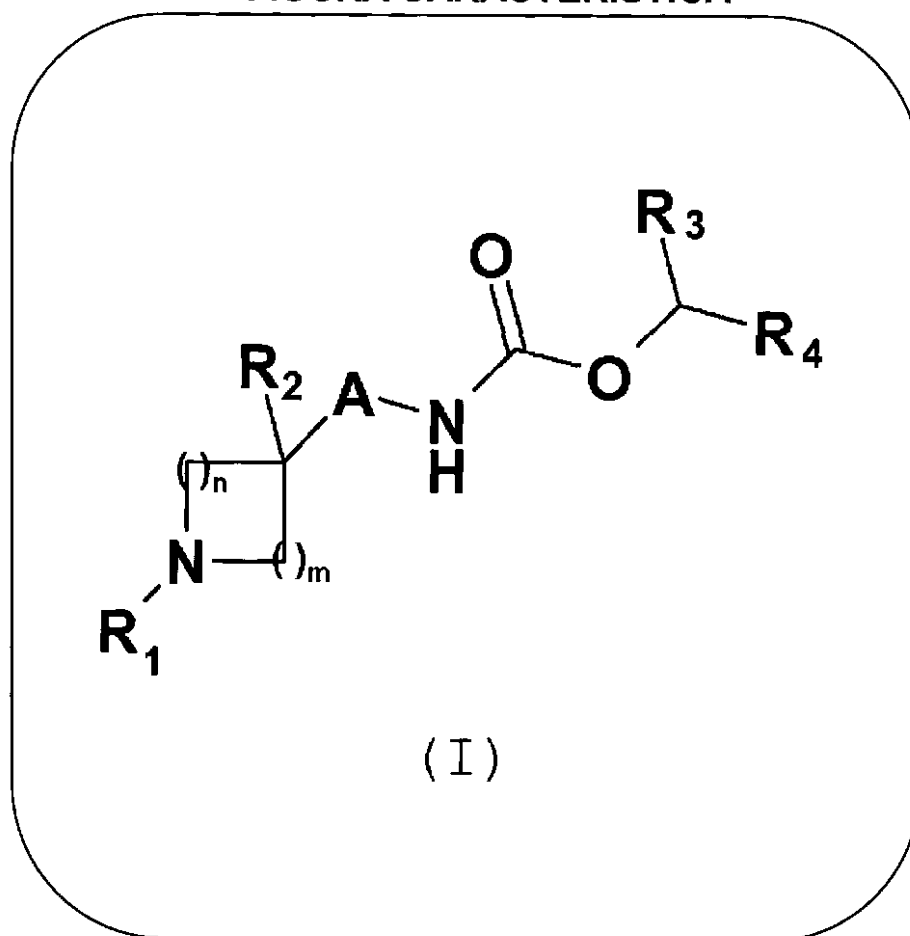
5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/052179Fecha: 13 de noviembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/055267 A1Fecha: 20 de mayo de 2010

6 Título (54) <u>DERIVADOS DE CARBAMATOS DE ALQUIL-HETEROCICLOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/014</u>			
8 Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		<u>FR</u>	<u>14 de noviembre de 2008</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>11-35404</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40673</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40789</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40790</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40801</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40802</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40803</u>		Fecha: <u>15 de abril de 2011</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u>	
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$135.000.oo. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la Publicación Internacional WO 2010/055267 A1. ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ 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 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/055267 A1
Descripción:
Páginas 97 en español
Reivindicaciones: Número (s) 15
Figuras: Número (s)
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 2ª

DE LA ESCRITURA 3.870

FECHA: 26/JULIO/2.010

ACTO O CONTRATO

PODER

OTORGANTES

CAVELIER ABOGADOS

SANOFI-AVENTIS



CERTIFICADO SC 3990-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - -
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - -
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3 ✓

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	C.C. 35.456.344
NIDIA OSORIO LOPEZ	C.C. 39.787.682
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	C.C. 79.524.634
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	C.C. 52.006.265
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO
QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - de este Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: -----

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia,
designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad
Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en
la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS**,
confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,
identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**



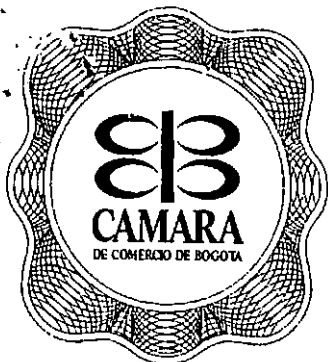
OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**



01



* 9 4 7 1 9 8 3 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA)..

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.983-NO. 129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCopia COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006 BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115	
0002103	1998/04/08	0006 BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426	
0005326	1998/08/06	0006 BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544	
0005538	1998/08/14	0006 BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564	
0007760	1998/11/10	0006 BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644	
0006709	1997/11/04	0006 BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481	
0003034	2003/05/30	0006 BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729	
0003786	2004/07/16	0006 BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703	
0001432	2005/03/18	0006 BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917	
0004818	2005/08/22	0006 BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008	
0005506	2007/07/17	0006 BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841	
5453	2009/10/19	0006 BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243	
1336	2010/03/16	0006 BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506	

CERTIFICA:

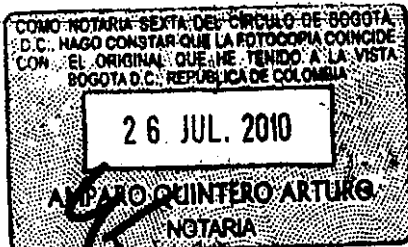
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

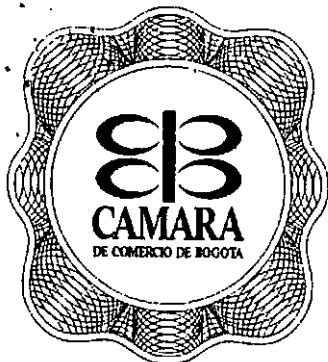
CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)





01



* 9 4 7 1 9 8 3 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

NO. CUOTAS: 8,800.00

N.I.T. 000008001722568

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

NO. CUOTAS: 1,200.00

C.E. 000000000131100

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

NO. CUOTAS: 0.00

C.C. 000000035456344

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

NO. CUOTAS: 0.00

C.C. 000000016209380

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

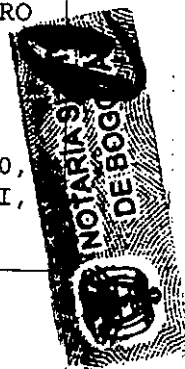
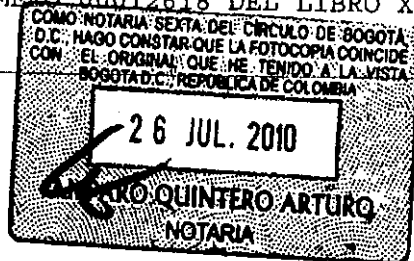
IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,



FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

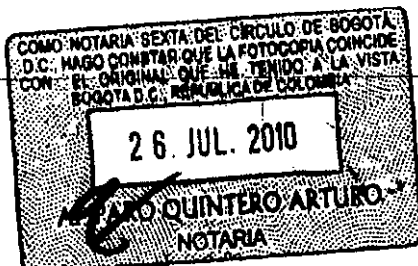
** REVISOR FISCAL **

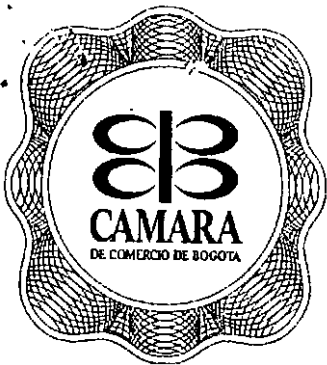
QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.





01



* 9 4 7 1 9 8 3 9 *

7

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 3 de 3

*** EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE ***
*** FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO ***

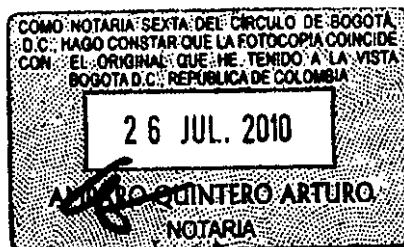
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q





REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)

SANOFL-AVENTIS

domiciliado (s)

domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

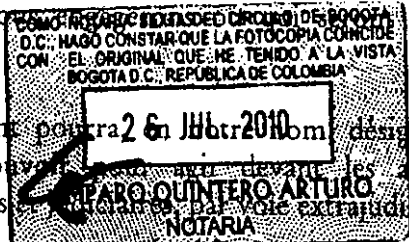
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

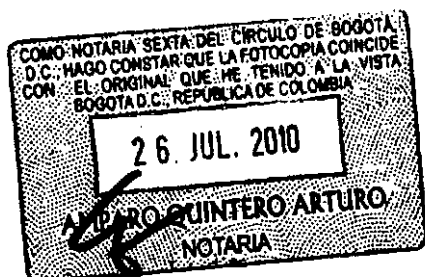
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogota, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations de radiations administratives et judiciaires, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit réglementaire et en général pour qu'il me (nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous pourrions engager contre nous.

Le représentant pourra désigner des fondés de pouvoir pour agir devant les autorités administratives et judiciales, par voie extrajudiciaire et





demandantes, como demandados, como
litisconsortes, como agentes oficiosos, como
terceros, por llamamiento en garantía o como
intervinientes ad excludendum. Dentro de esta
autorización, la representante podrá facultar a los
apoderados que ella designe para transigir, conciliar,
admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar,
recibir, renunciar y sustituir el poder que se le
otorgue. Así mismo, la representante tendrá la
facultad para revocar el poder así otorgado en el
momento que considere pertinente. La
representante en todo caso podrá ratificar los actos
de agentes oficiosos.

egachement dans des procès en notre nom, en tant que

demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux,
tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad
excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le
représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir
qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits
du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et
substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le
représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir
ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le
représentant pourra en tout cas ratifier les actes
d'agents officieux.

Dado y firmado hoy/Fait et signé
aujourd'hui le

28 Mai 2010

en/à Paris

por/par

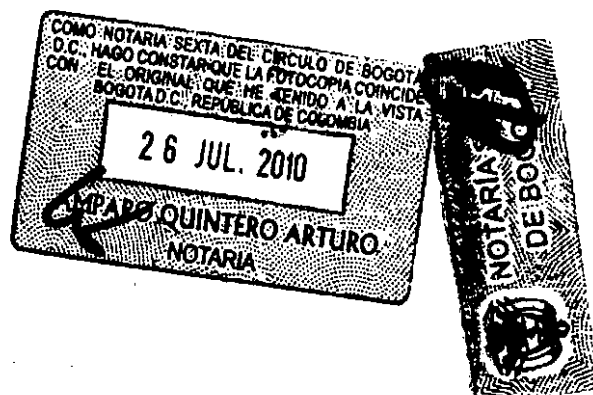
Firma/Signature

Josiane MERLIER

Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de **Mme Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. POHNER

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

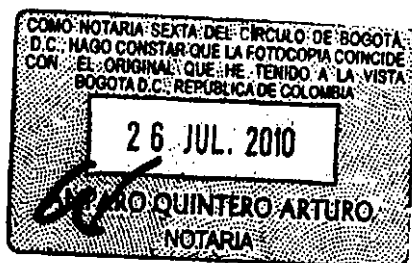
6. le 08 JUN 2010

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40356

9. Sceau : Jean MARTIN
..... Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



11

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **SANOFI-AVENTIS**, DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A **CAVELIER ABOGADOS**

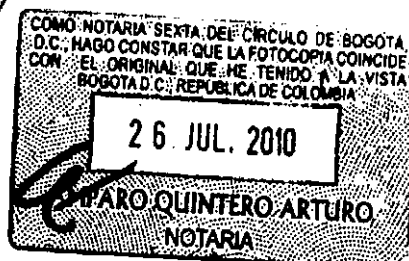
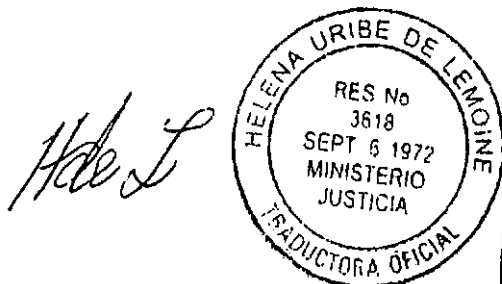
DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010 /

POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA **JOSIANE MERLIER**, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961 /

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO HERVE POMMERY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

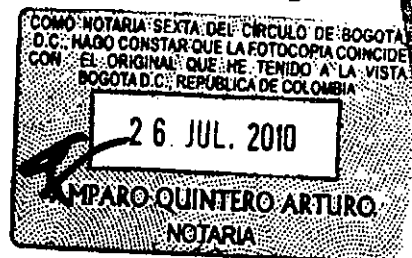
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40356
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



RECEIVED
02 JUL 2010

025547
Helena Uribe
COTA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DE COMPENSA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2600 JUL 27 P 1:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,
notaire :

CERTIFIÉ :

Que la signature qui précède de
Mme Josiane MERLIER est
authentique

Que la signataire exerce actuellement la
fonction de

Directeur, Administration Brevets

de la société

SANOFI AVENTIS

Société légalement constituée et existant
selon les lois de France

Domiciliée à

**174 Avenue de France
75013 PARIS, (France)**

Et que la signataire est dûment autorisée à
concéder le présent document.

Fait et signé à **PARIS**

Le **7 juin 2010**

Signature : **Hervé POMMERY**

NOTAIRE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY,
Notario :

CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de
Sra. Josiane MERLIER es auténtica

Que el signatario desempeña actualmente
el cargo de

Directeur, Administration Brevets

de la compañía

SANOFI AVENTIS

Sociedad que actualmente existe y está
organizada de acuerdo a las leyes de
FRANCIA

Que la dirección de dicha compañía es

**174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)**

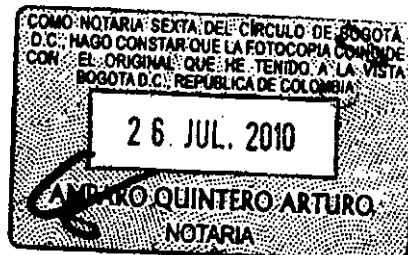
Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

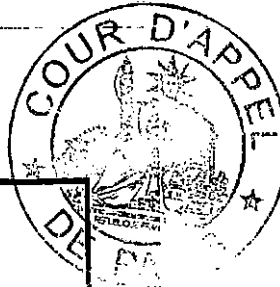
El **7 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**

NOTAIRE



00013



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M^r POHMEY

3. agissant en qualité de. Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de. Son étude

Attesté

5. à Paris 08 JUIN 2010

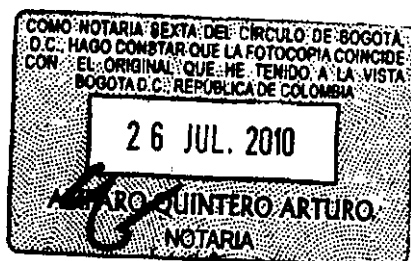
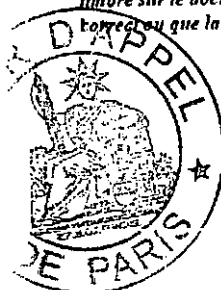
6. le.....

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40355 [Signature]

9. Sceau : Jean MARTIN
"AVOUE ET CONSTAT"

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

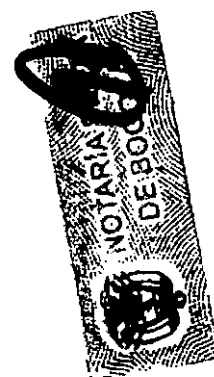
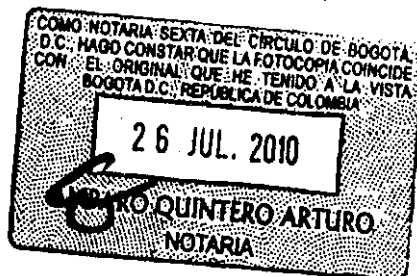
EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES, DE LA SOCIEDAD SANOFI AVENTIS, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

HAY SELLO DEL NOTARIO

Herve Pommery



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

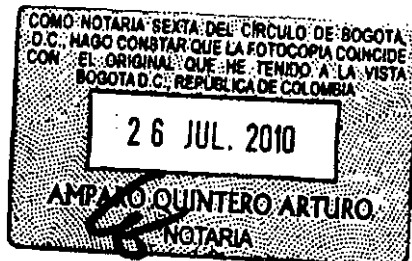
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40355**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

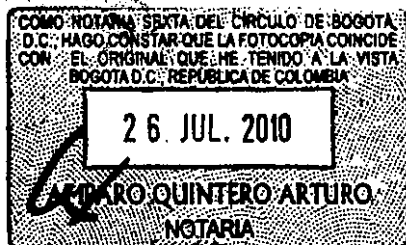


MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 26 P 00

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

025549
Helena Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS





AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. --
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**
domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de
su firma y manifestó que está conforme con el contenido
de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por
el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita
Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860.00 -----

IVA: \$ 14.732.00 -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.570.00 -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.570.00 -----

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 -----

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las
hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

EN BLANCO... EN BLANCO

Adriana Zapata Giraldo
ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680061

TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T. CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y SEGUNDA (2ª) COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA
ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 DE FECHA 26 DE JULIO DEL 2.010
QUE EXPIDO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES.

BOGOTA, D.C. 27 DE SEPTIEMBRE DE 2.010

RESOLUCION 01 DE 2008

POR EL(LA) NOTARIO(A) SEXTO(A) (6ª) DE BOGOTA D.C.



JAIINE VARGAS ENCARNACION
NOTARIO SEXTO (6º) ENCARGADO DE BOGOTÁ D.C.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12.

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of November 14, 2008 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No.FR2008/116, and entitled



DERIVES DE CARBAMATES D'ALKYL-HETEROCYCLES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

FR Priority Application Filing Date: November 14, 2008
FR Priority Application No.: 0806371

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

ABOUABDELLAH Ahmed

Signed at Bagnex on this octobre day of 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____

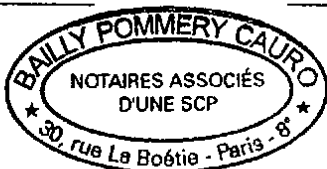
Inventor's Name: ABOUABDELLAH Ahmed

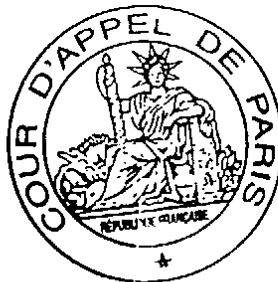
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Soubhan Soubhan

SEVAIN





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... M^e POMMERY

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le... 27 JAN. 2011

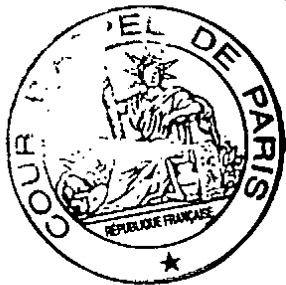
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 615214

9. Sceau : Jean MARTIN

10. Signature :

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"





Signed at Bagnux on this day of octobre 2009.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: CHEREZE Nathalie
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Saukman [Signature] M-SEVAIN [Signature]

Signed at Bagnux on this day of octobre 2009.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: FAYOL Aude
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

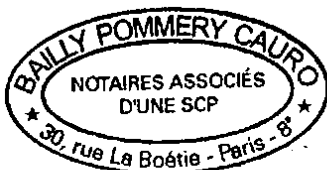
Saukman [Signature] M-SEVAIN [Signature]

Signed at Bagnux on this day of octobre 2009.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: SAADY Mourad
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Saukman [Signature] SEVAIN [Signature]





Signed at Bagnux on this octobre day of 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____

Inventor's Name: VACHE Julien
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Saukhan Saukhan

M. CEVAIN

Signed at Bagnux on this octobre day of 2009.
(City, State and Nation)

Signature: _____

Inventor's Name: VERONIQUE Corinne
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Saukhan Saukhan

M. CEVAIN

Signed at Bagnux on this octobre day of 2009.
(City, State and Nation)

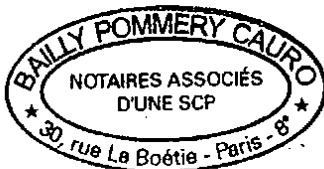
Signature: _____

Inventor's Name: YAICHE Philippe
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

Saukhan Saukhan

M. CEVAIN



Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Ahmed ABOUABDELLAH, Monsieur
Julien VACHE, Philippe YAICHE, et Madame et Nathalie CLOUET
Claude FAYOL, Corinne VERONIQUE.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



Traducción Oficial No. 2011/516 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

CESIÓN Y ACUERDO

Con vigencia desde el 14 de Noviembre de 2008, por un valor recibido y con la intención de estar legalmente obligado, yo/nosotros, los suscritos inventores conjuntos (cedentes), vendemos, cedemos y transferimos a SANOFI-AVENTIS (Cesionario), 174 Avenue de France, Paris, Francia 75013, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, mi/nuestro completo y exclusivo derecho, título y participación en y para mi/nuestra invención y cualesquiera mejoras sobre las mismas para todos los países del mundo, en relación con y para esta solicitud de los Estados Unidos, cedida bajo el Número de Expediente de Abogado no. FR2008/112, y cuyo título es

DERIVES DE CARBAMATES D'ALKYL-HETEROCYCLES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

y para todas las solicitudes de patente que reivindiquen prioridad o se deriven de tal solicitud de prioridad:

Fecha de Presentación Solicitud Provisional: Noviembre 14, 2008.
Solicitud Provisional EP No. : 0806371

y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualesquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad con base en la solicitud de los Estados Unidos, y bajo cualesquiera y todos los Certificados de Patente que puedan ser otorgados en adelante, y todo derecho, título y participación en y para toda solicitud de patente presentada o que se vaya a presentar sobre la mencionada invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo, sin limitación, continuaciones, divisiones, renovaciones, resurgimientos, y cualesquiera solicitudes sustitutas de la mencionada solicitud de prioridad, y cualesquiera y todas las patentes que puedan expedirse sobre ella, y cualesquiera reexpediciones, re-exámenes, proyectos y prorrogas, y derechos de exclusividad gubernamental de las mismas.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualesquiera y todas las patentes sobre la mencionada invención al mencionado cesionario o a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, a cualesquiera nominados como tal cesionario pueda designar.

Yo/nosotros acordamos que, cuando sea solicitado, yo/nosotros procederemos, sin cargo para el mencionado cesionario pero a su gasto, a firmar todos los papeles, tomar todos los juramentos debidos, testificar el procesos legales, y llevar a cabo todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para asegurar, mantener y hacer cumplir las patentes para la mencionada invención en cualesquiera y todos los países y para invertir título de la misma en el mencionado cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominados.

Yo/nosotros prometemos al mencionado cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, a que los derechos y propiedad aquí transferida están a paz y salvo de cualquier gravamen, y que yo/nosotros tenemos pleno derecho para transferir el mismo como aquí se expresa.

ABOUABDELLAH Ahmed

Firmado en (ilegible), este día de Octubre de 2009.

(Ciudad, Estado, País)

TRADUCCION OFICIAL No. 2011/516
HILDA AGUILERA ITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

21

Firma (Firmado)

Nombre del Inventor: ABOUABDELLAH Ahmed

Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:

(Firmado)

(Firmado)

Sello del Notario

Firmado en (ilegible), este día de Octubre de 2009.
(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)

Nombre del Inventor: CHEREZE Nathalie

Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:

(Firmado)

(Firmado)

Firmado en (ilegible), este día de Octubre de 2009.
(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)

Nombre del Inventor: FAYOL Aude

Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:

(Firmado)

(Firmado)

Firmado en (ilegible), este día de Octubre de 2009.
(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)

Nombre del Inventor: SAADY Mourad

Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:

(Firmado)

(Firmado)

TRADUCCION OFICIAL No. 2011/516
HILDA AGUILER INTERPRETE PUBLICA
RES. No. 323 DEL Poder Judicial

Firmado en (ilegible), este día de Octubre de 2009.
(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)
Nombre del Inventor: VACHE Julien
Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis
Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:
(Firmado) (Firmado)

Firmado en (ilegible), este día de Octubre de 2009.
(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)
Nombre del Inventor: VERONIQUE Corinne
Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis
Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:
(Firmado) (Firmado)

Sello del Notario

Firmado en (ilegible), este día de Octubre de 2009.
(Ciudad, Estado, País)

Firma (Firmado)
Nombre del Inventor: YAICHE Philippe
Dirección de Correspondencia: c/o sanofi-aventis
Département Brevets,
174 avenue de France
75013 PARIS, FRANCIA

Da fe:
(Firmado) (Firmado)
Sello del Notario

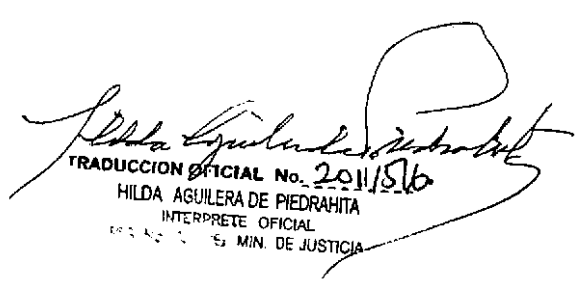
tra

Sello Notarial en Francés

APOSTILLA EN FRANCES NO. 6152 de fecha 27 de Enero de 2011.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Abril 11 de 2011.


TRADUCCION OFICIAL No. 2011/516
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
MIN. DE JUSTICIA

23

TRADUCCION OFICIAL NO. 109/2011

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN LA CESIÓN Y CONTRATO POR MEDIO DE LA CUAL SE CEDE LA INVENCION:

DERIVADOS DE CARBAMATOS DE ALQUIL-HETEROCICLOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA.

A SANOFI AVENTIS, 174 AVENUE DE FRANCE, 75013, PARIS, FRANCIA

FIRMADO EN BAGNEUX, ESTE DÍA DE OCTUBRE DE 2009

FIRMADO: ABOUABDELLAH AHMED

c/o SANOFI AVENTIS

Département Brevets

174 Avenue de France,

75013 Paris, Francia

TESTIGO: SAUTREAU

TESTIGO: M. SEVRIN

FIRMADO EN BAGNEUX, ESTE DÍA DE OCTUBRE DE 2009

FIRMADO: CHEREZE NATHALIE

c/o SANOFI AVENTIS

Département Brevets

174 Avenue de France,

75013 Paris, Francia

TESTIGO: SAUTREAU

TESTIGO: M. SEVRIN

FIRMADO EN BAGNEUX, ESTE DÍA DE OCTUBRE DE 2009

FIRMADO: FAYOL AUDE

c/o SANOFI AVENTIS

Département Brevets

174 Avenue de France,

75013 Paris, Francia

TESTIGO: SAUTREAU

TESTIGO: SEVRIN

Handwritten signature



TRADUCCION OFICIAL NO. 109/2011

FIRMADO EN BAGNEUX, ESTE DÍA DE OCTUBRE DE 2009

FIRMADO: SAADY MOURAD
c/o SANOFI AVENTIS
Département Brevets
174 Avenue de France,
75013 Paris, Francia

TESTIGO: SAUTREAU

TESTIGO: SEVRIN

FIRMADO EN BAGNEUX, ESTE DÍA DE OCTUBRE DE 2009

FIRMADO: VACHE JULIEN
c/o SANOFI AVENTIS
Département Brevets
174 Avenue de France,
75013 Paris, Francia

TESTIGO: SAUTREAU

TESTIGO: SEVRIN

FIRMADO EN BAGNEUX, ESTE DÍA DE OCTUBRE DE 2009

FIRMADO: VERONIQUE CORINNE
c/o SANOFI AVENTIS
Département Brevets
174 Avenue de France,
75013 Paris, Francia

TESTIGO: SAUTREAU

TESTIGO: SEVRIN

FIRMADO EN BAGNEUX, ESTE DÍA DE OCTUBRE DE 2009

FIRMADO: YAICHE PHILIPPE
c/o SANOFI AVENTIS
Département Brevets
174 Avenue de France,
75013 Paris, Francia

TESTIGO: SAUTREAU

TESTIGO: SEVRIN



Handwritten signature

25

TRADUCCION OFICIAL NO. 109/2011

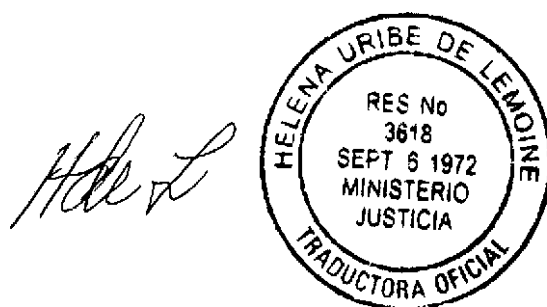
EL ABOGADO HERVE POMMERY CERTIFICA QUE EL PRESENTE DOCUMENTO ESTÁ CONFORME AL ORIGINAL QUE LE HA SIDO PRESENTADO.

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO ASOCIADO. HAY SELLO DE BAILLY POMMERY CAURO, NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SOCIEDAD CIVIL PROFESIONAL. 30, RUE DE LA BOETIE, PARIS 8.

EL SUSCRITO HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA LA AUTENTICIDAD DE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES **AHMED ABOUABDELLAH, MOURAD SAADY, JULIEN VACHE, PHILIPPE YAICHE** Y LAS SEÑORAS **NATHALIE CHEREZE, AUDE FAYOL, CORINNE VERONIQUE**, CONSIGNADAS EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.



26

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO HERVE POMMERY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
ADM. 08R 13 A 7-17
SETE DE LOCALIZACIONES
HUBOTA D.C.

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 27 DE ENERO DE 2011
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES
DE PARIS
8. BAJO EL NO.: **6152**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL FTYO
06/01/2011
LA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS INDICACIONES INDICADAS

La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello y de la estampilla en el documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la República Francesa avale su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



27

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/055267 A1

(43) Date de la publication internationale
20 mai 2010 (20.05.2010)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/052179

(22) Date de dépôt international :

13 novembre 2009 (13.11.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0806371 14 novembre 2008 (14.11.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
ABOUBDELLAH, Ahmed [FR/FR]; c/o sanofi-

aventis, Département Brevets, 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR). **CHEREZE, Nathalie** [FR/FR]; c/o
sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR). **FAYOL, Aude** [FR/FR]; c/o
sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR). **SAADY, Mourad** [FR/FR];
c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR). **VACHE, Julien** [FR/FR]; c/
o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR). **VERONIQUE, Corinne**
[FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174
avenue de France, F-75013 Paris (FR). **YAICHE,**
Philippe [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département
Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

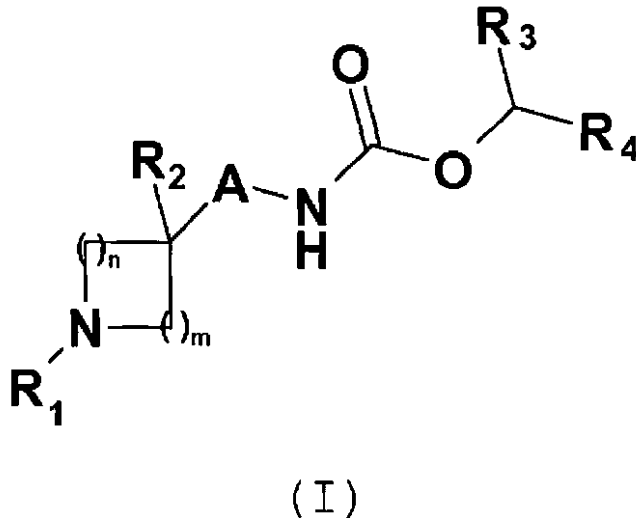
(74) Mandataire : **MERLIER, Josiane**; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : CARBAMATE DERIVATIVES OF ALKYL-HETEROCYCLES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE CARBAMATES D'ALKYL-HETEROCYCLES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract : Compound corresponding to general formula (I): in which R₁ is a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy or NR₃R₄ group; n is an integer equal to 1, 2 or 3 and m is an integer equal to 1 or 2; A is a covalent bond or a C₁₋₈-alkylene group; R₁ is a phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl group, this group being optionally substituted; R₂ is a hydrogen or fluorine atom, a C₁₋₆-alkyl group or a trifluoromethyl group; R₃ is a group selected from furanyl, pyrrolyl, thienyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, imidazole, triazolyl, tetrazolyl, oxazolone, oxazolidinone, isoxazolone, isoxazolidinone, isothiazolone, isothiazolidinone, imidazolone, imidazolidinone, pyrazolone, pyrazolidinone, oxadiazolone, thiadiazolone and triazolone, this group being optionally substituted; in the form of a base or of an addition salt with an acid. Therapeutic use.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2010/055267 A1



NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

Composé répondant à la formule (I) dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, NR₃R₃; n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3 et m représente un nombre entier égal à 1 ou 2; A représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₃-alkylène; R₁ représente un groupe phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphthalényle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, ce groupe étant éventuellement substitué; R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C₁₋₆-alkyle ou un groupe trifluorométhyle; R₄ représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiénylène, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, imidazole, triazolyle, tétrazolyle, oxazolone, oxazolidinone, isoxazolone, isoxazolidinone, isothiazolone, isothiazolidinone, imidazolone, imidazolidinone, pyrazolone, pyrazolidinone, oxadiazolone, thiadiazolone, triazolone, ce groupe étant éventuellement substitué; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Application en thérapeutique.

Derivados de carbamatos de alquil-heterociclos, su preparación y su aplicación en terapéutica

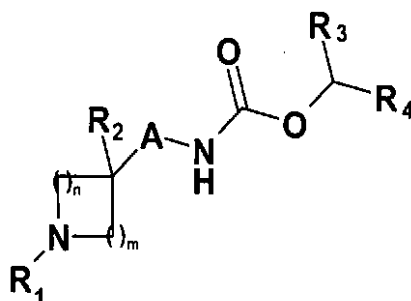
La invención tiene por objeto los derivados de carbamatos de alquil-heterociclos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Todavía existe una necesidad de encontrar y de desarrollar productos inhibidores de la enzima FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase). Los compuestos de la invención responden a este objetivo.

Estos compuestos deben presentar propiedades metabólicas, farmacocinéticas y toxicológicas que permitan su utilización como medicamentos. Entre estas propiedades, se puede citar principalmente, el efecto inhibidor sobre los citocromos P450 y más particularmente sobre la isoenzima CYP3A4.

El documento WO2004/099176 describe compuestos que tienen una actividad inhibidora de la enzima FAAH que tiene un grupo carbamato de glicolamida.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):



(I)

en la que

R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, NR₈R₉ ;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 1 ó 2;

A representa un enlace covalente o un grupo alquilenos-C₁₋₈ ;

R₁ representa un grupo R₅ sustituido opcionalmente con uno o

varios grupos R_6 y/o R_7 ;

5 R_5 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo ;

R_6 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, -CH₂CN, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, halotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃-O-, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉ o -O-(alquilenos-C₁₋₃)-O- ;

10

R_7 representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, feniloxi, benciloxi, pirimidinox; pudiendo estar el o los grupos R_7 sustituidos con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro ;

15

20

25

R_3 representa un átomo de hidrógeno, de flúor, un grupo alquilo-C₁₋₆ o un grupo trifluorometilo ;

30 R_4 representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo;

estando este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-

35

C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃, haloalcoxi-C₁₋₆, ciano, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, CON(R₈)(alquilenos-C₁₋₃-NR₁₀R₁₁), SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-(alquilenos-C₁₋₃)-O-, fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracinilo, 5 piridacinilo, triacinilo o pirimidinilo; pudiendo estar los grupos fenilo, feniloxi, piridinilo, piracinilo, piridacinilo, triacinilo y pirimidinilo sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, 10 haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, halotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃ ;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo-C₁₋₆,

o forman con el o los átomos a los que están unidos,

15 en el caso de NR₈R₉, un ciclo elegido entre los ciclos azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, oxazepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo-C₁₋₆ o bencilo ;

en el caso de NR₈COR₉, un ciclo lactama ; en el caso de 20 NR₈CO₂R₉, un ciclo oxazolidinona, oxacinona u oxazepinona; en el caso de NR₈SO₂R₉, un ciclo sultama ; en el caso de NR₈SO₂NR₈R₉, un ciclo dióxido de tiazolidina o dióxido de tiadiacinano.

25 Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₂ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxilo, alquilo-C₁₋₆ o NR₈R₉. Más particularmente, R₈ y R₉ representan un grupo alquilo-C₁₋₆.

30 Entre los compuestos de fórmula general (I), un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₂ representa un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un tercer 35 subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que n representa un número entero igual a 2 y m representa un número entero igual a 2.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que A representa un grupo alquileo- C_{1-8} , más particularmente un grupo etileno, propileno o etileno.

- 5 Entre los compuestos de fórmula general (I), un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que A representa un enlace covalente.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I), un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

R_1 representa un grupo R_5 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_6 y/o R_7 ;

- 15 R_5 representa un grupo fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, quinolinilo, ftalacinilo o quinoxalinilo ;

R_6 representa un grupo nitro, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , haloalcoxi- C_{1-6} , -O-(alquileo- C_{1-3})-O- o un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de
20 cloro o de flúor;

R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro.

- 25 Entre los compuestos de fórmula general (I), un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

R_1 representa un grupo R_5 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_6 y/o R_7 ;

- 30 R_5 representa un grupo piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, quinolinilo, ftalacinilo o quinoxalinilo ;

R_6 representa un grupo nitro, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , haloalcoxi- C_{1-6} , -O-(alquileo- C_{1-3})-O- o
35 un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro o de flúor;

R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno

del otro.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un octavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

R_1 representa un grupo R_5 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_6 y/o R_7 ;

R_5 representa un grupo fenilo, piridinilo, piracinilo o quinolinilo ;

R_6 representa un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro o de flúor;

R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro.

15

Entre los compuestos de fórmula general (I), un noveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_3 representa un trifluorometilo, un alquilo- C_{1-6} , más particularmente un isobutilo, o un átomo de hidrógeno.

20 Entre los compuestos de fórmula general (I), un décimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_3 representa un átomo de hidrógeno.

25 Entre los compuestos de fórmula general (I), un undécimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

R_4 representa un grupo elegido entre un oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo ;

30 este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo, etilo, isopropilo o *terc*-butilo, $COOR_8$, $CON(R_8)(alquilen-C_{1-3}-NR_{10}R_{11})$, $CONR_8R_9$, fenilo ;
35 pudiendo estar el grupo fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente de cloro o de flúor, un grupo alcoxi- C_{1-6} , más particularmente metoxi ;

R_8 y R_9 representan independientemente el uno del otro un

átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo o etilo, o forman junto con el átomo al que están unidos un ciclo piperacina, R_{10} y R_{11} representan independientemente el uno del otro un

5 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} .

Entre los compuestos de fórmula general (I), un duodécimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

10 R_4 representa un grupo elegido entre un oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo; este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un grupo alquilo- C_{1-6} , más

15 particularmente metilo, etilo, isopropilo o *terc*-butilo, $COOR_8$, $CON(R_8)(alquilen-C_{1-3}-NR_{10}R_{11})$, $CONR_8R_9$, fenilo ; pudiendo estar el grupo fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente de cloro o de flúor, un grupo alcoxi- C_{1-6} , más

20 particularmente metoxi ; R_8 y R_9 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo o etilo, o forman junto con el átomo al que están unidos un ciclo piperacina,

25 R_{10} y R_{11} representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} .

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimotercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo elegido entre un

30 oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo ; este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo, etilo,

35 isopropilo o *terc*-butilo, $CONR_8R_9$, fenilo ; pudiendo estar el grupo fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente de cloro o de flúor, un grupo alcoxi- C_{1-6} , más particularmente

metoxi ;

R₈ y R₉ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente un metilo.

5

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimocuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₄ representa un grupo 3-carbamoil-isoxazol-5-ilo.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimoquinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₄ representa un grupo 2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimosexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

15 R₄ representa un grupo 3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimoséptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₄ representa un grupo 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimoctavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₄ representa un grupo 3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un decimonoveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₄ representa un grupo 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₄ representa un grupo 3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

35 Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R₄ representa un grupo 1-metil-1H-pirazol-3-ilo.

36

- Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo [1,2,3]tiadiazol-4-ilo.
- 5 Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo 5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo.
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo
- 10 cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo.
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo quinto subgrupo de compuestos está constituido por los
- 15 compuestos para los que R_4 representa un grupo 5-(4-fluorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo.
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo 5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo.
- 20 Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo 5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo.
- 25 Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo octavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo 3-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un vigésimo
- 30 noveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo 3-(3-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos
- 35 para los que R_4 representa un grupo 5-(4-clorofenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilo.
- Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo primer subgrupo de compuestos está constituido por los

compuestos para los que R_4 representa un grupo 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo segundo subgrupo de compuestos está constituido por los
5 compuestos para los que R_4 representa un grupo 4-carbamoil-oxazol-2-ilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un grupo
10 3-dimetilcarbamoil-isoxazol-5-ilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_1 representa un grupo R_5 sustituido
15 opcionalmente con uno o varios grupos R_6 y/o R_7 ;

R_5 representa un grupo fenilo, piridinilo, piracinilo o quinolinilo ; R_6 representa un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro o de flúor;

R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido
20 con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro.

R_2 y R_3 representan un átomo de hidrógeno ; R_4 representa un grupo 3-carbamoil-isoxazol-5-ilo ; n representa un número entero igual a 2 y m representa un número entero igual a 2;
25 A representa un grupo alquilenos.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_1 representa un grupo R_5 sustituido
30 opcionalmente con uno o varios grupos R_6 y/o R_7 ;

R_5 representa un grupo piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, quinolinilo, ftalacinilo o quinoxalinilo ;

R_6 representa un grupo nitro, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} ,
35 haloalquilo- C_{1-6} , haloalcoxi- C_{1-6} , -O-(alquilenos- C_{1-3})-O- o un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro o de flúor;

R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido

con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro.

R_2 y R_3 representan un átomo de hidrógeno ;

R_4 representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo sustituido opcionalmente con $CONR_8R_9$ en el que R_8 y R_9 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

n representa un número entero igual a 2 y m representa un número entero igual a 2; A representa un grupo alquilenos.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) en la que a la vez R_1 y/o R_2 y/o R_3 y/o R_4 y/o n y/o m y/o A son tales como se han definido en los grupos anteriores.

Entre los compuestos de fórmula general (I), pueden citarse los compuestos siguientes (nomenclatura IUPAC generada por el programa informático AutoNom) :

1. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
2. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetilo
3. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo
4. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilo
5. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilo
6. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetilo
7. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilo

8. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo
- 5 9. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de [1,2,3]tiadiazol-4-ilmetilo
- 10 10. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetilo
- 15 11. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo
- 20 12. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo
- 25 13. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo
- 30 14. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo
- 35 15. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilo
- 40 16. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilo
- 45 17. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 5-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetilo
- 50 18. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de [1,2,3]tiadiazol-4-ilmetilo
19. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
20. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
21. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-carbamoil-oxazol-2-ilmetilo

22. 2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 5 23. 2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
24. 2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 10 25. 2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 15 26. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 20 27. 2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-dimetilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
28. 2-[5'-(3-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 25 29. 2-[1-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 30 30. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-dimetilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
31. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-dimetilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 35 32. 2-{1-[6-(4-Fluoro-fenil)-piracin-2-il]-piperidin-4-il}-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 40 33. (2-{1-[6-(4-Fluoro-fenil)-piracin-2-il]-piperidin-4-il}-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
34. (2-{1-[6-(4-Fluoro-fenil)-piracin-2-il]-piperidin-4-il}-etilcarbamato de 3-dimetilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 45 35. (2-{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
36. (2-{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-etilcarbamato de 3-dimetilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 50 37. {2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

38. {2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
39. (2-{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
40. {2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-dimetilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
41. (2-{1-[6-(4-Fluoro-fenil)-piridacin-3-il]-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
42. {2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo
43. [2-(5'-Isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
44. {2-[5'-(2,2-Dimetil-propil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
45. [2-(5'-m-Tolil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
46. {2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-(4-metil-piperacina-1-carbonil)-isoxazol-5-ilmetilo
47. {2-[5'-(3-Trifluorometoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
48. {2-[5'-(3-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
49. {2-[5'-(3-Fluoro-5-metoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
50. [2-(5'-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
51. 5-[4-Fluoro-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ilmetilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo
52. {3-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-propilcarbamato de 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo

53. 5-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-ácido carboxílico
- 5 54. [1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-piperidin-4-il]-metilcarbamato de 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo
55. [1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-metilcarbamato de 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo
- 10 56. 5-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-4-fluoro-piperidin-4-ilmetilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo
57. [4-Fluoro-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-metilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 15 58. [1-(4-Nitro-2-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-metilcarbamato de 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo
59. [1-(4-Cloro-ftalacin-1-il)-piperidin-4-il]-metilcarbamato de 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo
- 20 60. {2-[3-Dimetilamino-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 25 61. {2-[4-Etil-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
62. {2-[4-Hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 30 63. {2-[1-(4-Cloro-ftalacin-1-il)-3-dimetilamino-azetidin-3-il]-etil}-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etilo
- 35 64. {2-[1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-4-etil-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 40 65. {2-[1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-4-isobutil-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
66. {2-[4-Isobutil-1-(4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
- 45 67. (1-Isoquinolin-1-il-piperidin-4-ilmetil)-carbamato de 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo
- 50 68. (2-{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-piracin-2-il]-piperidin-4-il}-etil)-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

69. (2-{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-piracin-2-il]-piperidin-4-il}-etil)-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
70. [1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
71. 5-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-carboxilato de etilo
72. {2-[4-Metil-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
73. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etilo
74. (+/-)-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-azepan-4-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
75. [1-(4-Cloro-ftalacin-1-il)-piperidin-4-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
76. [1-(4-Nitro-2-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
77. [1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-piperidin-4-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
78. {2-[1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-4-metil-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
79. (+/-)-[1-(4-Cloro-ftalacin-1-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
80. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 1-furan-3-il-3-metil-butilo
81. {2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-carbamato de 1-furan-3-il-3-metil-butilo
82. {2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-etil}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
83. {2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
84. (-)-[1-(4-Cloro-pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
85. (+)-[1-(4-Cloro-pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden contener uno o varios carbonos asimétricos. Pueden existir en el estado de enantiómeros o de diastereoisómeros. Los compuestos de
5 fórmula general (I) pueden existir igualmente en forma de estereoisómeros *cis* (Z) o *trans* (E). Estos estereoisómeros, enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la
10 invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

15

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman igualmente parte de la
20 invención.

En el marco de la invención, se entiende por :

- C_{t-z} , en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 8, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono ;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo un grupo alquilo- C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o
30 ramificada, más particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo;
- alquileno, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileno- C_{1-3} representa
35 una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno ;
- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo un

grupo cicloalquilo- C_{3-7} representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ;

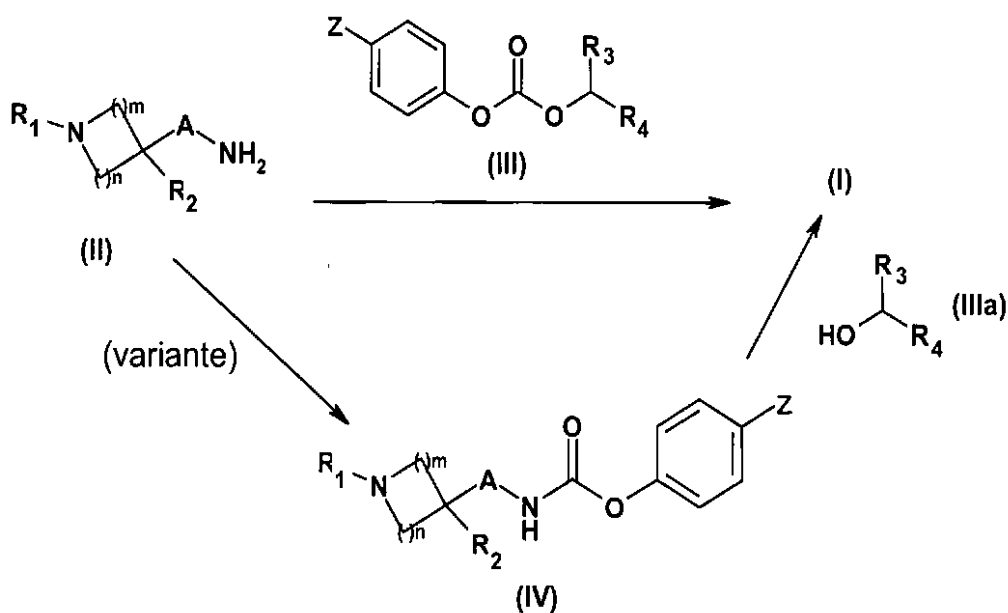
- 5 - alcoxi, un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;
- tioalquilo, un grupo -S-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;
- haloalquilo, un grupo alquilo en el que uno o varios
- 10 átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ;
- haloalcoxi, un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ;
- 15 - halotioalquilo, un grupo tioalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ;
- átomo de halógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo.

20

Los compuestos de la invención pueden prepararse según diferentes métodos, ilustrados por los esquemas siguientes.

- Así, un primer método (esquema 1) consiste en hacer
- 25 reaccionar una amina de fórmula general (II), en la que A, R_1 , R_2 , m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, con un carbonato de fórmula general (III) en la que Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R_3 y R_4 son tales como se han definido en la
 - 30 fórmula general (I) definida anteriormente, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como tolueno o 1,2-dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de
 - 35 reflujo del disolvente.

Esquema 1



5 Una variante de obtención de los compuestos de fórmula general (I) (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), tal como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o de 4-nitro-

10 fenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, para dar lugar al derivado carbamato de fórmula general (IV), en la que A, R_1 , R_2 , m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro. El derivado carbamato de fórmula general (IV) así obtenido se transforma en compuesto de fórmula general (I), por acción de un alcohol de fórmula general HOCHR_3R_4

15 (IIIa), tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de

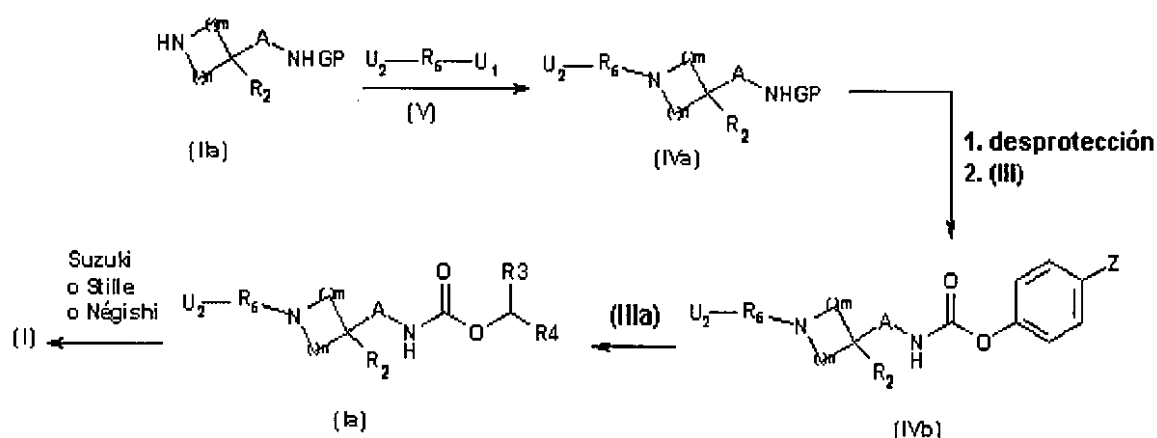
20

25 reflujo del disolvente.

Un segundo método (esquema 2) permite la obtención de

compuestos de fórmula general (I), en la que R_1 representa un grupo R_5 sustituido principalmente con un grupo R_6 de tipo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenio- C_{1-3} , o con un grupo R_7 tal como se ha definido en la fórmula general (I) definida anteriormente.

Esquema 2



Así, la primera etapa consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (IIa), en la que A, R_2 , m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, y GP representa un grupo protector tal como un Boc (terc-butiloxicarbonilo), un Cbz (benciloxicarbonilo), un bencilo o un bencidrilo, con un derivado de fórmula general (V), en la que R_5 es tal como se ha definido anteriormente, U_1 representa un átomo de halógeno o un grupo O-triflato y U_2 representa un átomo de cloro, de bromo, de yodo o un grupo O-triflato, utilizando las reacciones de sustitución nucleófila aromática, heteroaromática o de N-arilación, N-heteroarilación de Buchwald, por ejemplo mediante un catalizador de Paladio o de Cobre, para obtener el intermedio de fórmula general (IVa), en la que A, R_2 , R_5 , m, n, U_2 y GP son tales como se han definido anteriormente. El compuesto (IVa) así obtenido se aplica, en primer lugar, en una reacción de desprotección por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético o de una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol o dioxano, seguido de una reacción de condensación con un carbonato de fórmula general (III) tal como se ha definido anteriormente, en las condiciones

descritas para el esquema 1 anterior, para dar lugar al derivado carbamato de fórmula general (IVb), en la que A, R₂, R₅, m, n, U₂ y Z son tales como se han definido anteriormente. El compuesto de fórmula general (IVb) así obtenido se

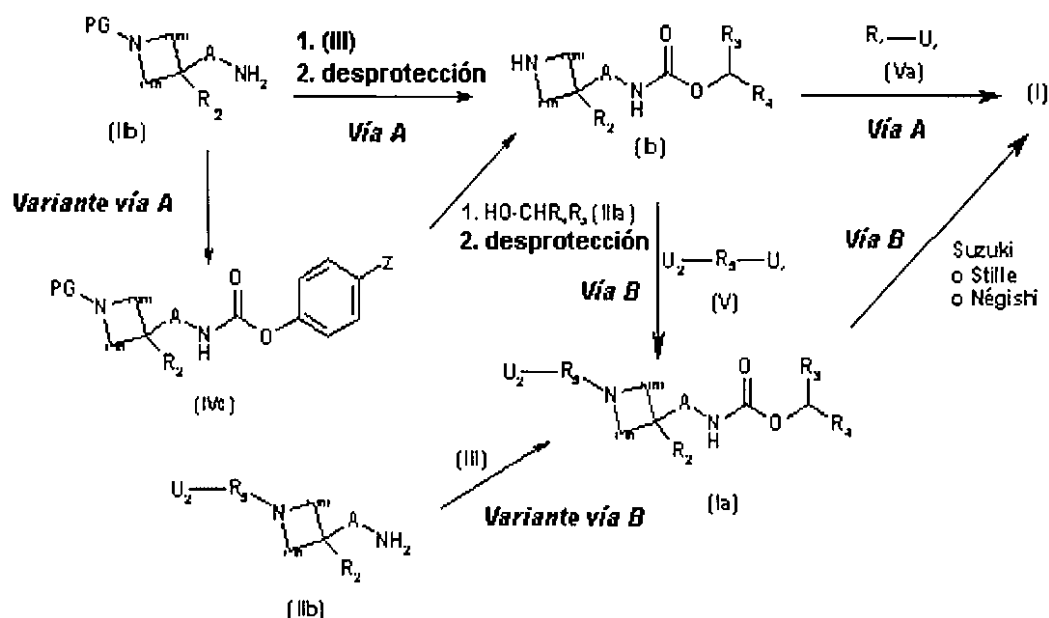
5 transforma en derivado carbamato de fórmula general (Ia), por acción de un alcohol de fórmula general HOCHR₃R₄ (IIIa), tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina o N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente tal como tolueno o

10 dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. La última etapa consiste en efectuar una reacción de acoplamiento catalizada mediante un metal de transición como Paladio (0), sobre el intermedio de fórmula general

15 (Ia), en la que A, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n y U₂ son tal como se han definido anteriormente, estando U₂ en la posición en la que se desea introducir el grupo R₆ o R₇ :

- bien por una reacción de tipo Suzuki, por ejemplo mediante un ácido borónico de alquilo, de cicloalquilo, de arilo o de
- 20 heteroarilo,
- bien según una reacción de tipo Stille, por ejemplo utilizando un derivado tri-alquilestañoso de arilo o de heteroarilo
- bien por una reacción de tipo Négishi, por ejemplo
- 25 utilizando un derivado zincato de halogenuro de alquilo, de cicloalquilo, de arilo o de heteroarilo.

Esquema 3



Un tercer método (esquema 3) consistiría en hacer reaccionar en primer lugar una amina de fórmula general (IIb), en la que A, R₂, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, y PG es tal como se ha definido anteriormente, con un carbonato de fórmula general (III) tal como se ha definido anteriormente, en las condiciones descritas anteriormente durante la reacción de la amina de fórmula general (II) con el carbonato de fórmula general (III), seguido de una reacción de desprotección, por ejemplo en presencia de una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol o dioxano, para obtener el intermedio de fórmula general (Ia), en la que A, R₂, R₃, R₄, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I).

Una variante de obtención de los intermedios de fórmula general (Ib) (esquema 3, variante vía A) consistiría en hacer reaccionar una amina de fórmula general (IIa), tal como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o de 4-nitro-fenilo, en las condiciones descritas anteriormente cuando el compuesto de fórmula (II) reacciona con el compuesto de fórmula (IV) (esquema 1, variante), para dar lugar al derivado carbamato de fórmula general (IVc), en la que A, R₂, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, PG y Z son tales como se han definido anteriormente. El derivado carbamato de fórmula

general (IVc) así obtenido se transforma en compuesto de fórmula general (Ia), por acción de un alcohol de fórmula general HOCHR_3R_4 (IIIa), en las condiciones descritas anteriormente cuando el compuesto de fórmula (IV) reacciona con el compuesto de fórmula (IIIa) (esquema 1, variante). El compuesto de fórmula general (I) se obtiene por reacción del compuesto de fórmula general (Ib) con un derivado de fórmula general (Va), en la que R_1 y U_1 son tales como se han definido en la fórmula general (I), utilizando las condiciones de reacciones de sustitución nucleófilas aromáticas o heteroaromáticas, por ejemplo mediante una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o N,N-dimetilaminopiridina en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Esta transformación puede realizarse igualmente utilizando las condiciones de N-arilación o N-heteroarilación de Buchwald, por ejemplo mediante un catalizador de Paladio o de Cobre.

Según el esquema 3 vía B, los compuestos de fórmula general (I), en la que R_1 representa un grupo R_5 sustituido principalmente con un grupo R_6 de tipo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} , o con un grupo R_7 tal como se ha definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, pueden prepararse igualmente según una reacción de acoplamiento, catalizada mediante un metal de transición, por ejemplo Paladio (0), realizada sobre el compuesto de fórmula general (Ia), en la que A, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m, n, o y p son tales como se han definido en la fórmula general (I) y U_2 representa un átomo de cloro, de bromo, de yodo o un grupo triflato, estando U_2 en la posición en la que se desea introducir el grupo R_6 o R_7 (esquema 3, vía B) según las condiciones de reacción empleadas para transformar el compuesto de fórmula (Ia) en compuesto de fórmula (I) (véase el esquema 2).

El intermedio de fórmula general (Ia) tal como se ha definido anteriormente se obtiene previamente haciendo reaccionar una amina de fórmula general (Ib) tal como se ha definido anteriormente con un derivado de fórmula general (Vb) en la que R_5 , U_1 y U_2 son tales como se han definido anteriormente

según las condiciones descritas anteriormente en el esquema 2 cuando el compuesto de fórmula general (IIa) reacciona con el compuesto de fórmula (V) para proporcionar el compuesto de fórmula (IVa).

5

Una variante de obtención de los intermedios de fórmula general (Ia) (esquema 3, variante vía B) consistiría en hacer reaccionar en primer lugar una amina de fórmula general (IIb), en la que A, R₅, R₂, m y n son tales como se han
10 definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, y U₂ es tal como se ha definido anteriormente, con un carbonato de fórmula general (III) tal como se ha definido anteriormente, en las condiciones descritas anteriormente durante la reacción de la amina de fórmula general (II) con
15 el carbonato de fórmula general (III), para obtener el intermedio de fórmula general (Ia), en la que A, R₅, R₂, R₃, R₄, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I), y U₂ es tal como se ha definido anteriormente.

20 Otro objeto de la presente invención se refiere a los intermedios de fórmula (Ib) siguientes :

- Hidrocloruro de pirrolidin-3-ilmetil-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
PF(°C) : 187-189, LC-MS : M+H = 283
25 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,00 (m, 2H) ; 6,80 (m, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 3,60 (m, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,10 (m, 1H) ; 2,90 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 1,70 (m, 1H)
- [2-(4-Metil-piperidin-4-il)-etil]-carbamato de
30 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
PF(°C) : 188-190, LC-MS : M+H = 361
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,50 (s ancho, 1H) ; 7,45 (s ancho, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,00 (m, 6H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,60-1,40 (m, 6H) ; 0,95 (m,
35 3H)
- [2-(4-Isobutil-piperidin-4-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
LC-MS : M+H = 367
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,50 (s ancho,
40 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,00 (m,

6H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,70 (m, 1H) ; 1,50 (m, 6H) ; 1,30 (m, 2H) ; 0,90 (d, 6H)

• Hidrocloruro de [2-(4-etil-piperidin-4-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

5 PF(°C) : 222-224, LC-MS : M+H = 339

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 2H) ; 7,40 (t, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 2,95 (m, 6H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,55 (q, 2H) ; 1,45 (t, 2H) ; 1,35 (m, 4H) ; 0,80 (t, 3H).

10 • Piperidin-4-il-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

LC-MS: M+H = 283

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s ancho, 1H) ; 8,70 (m, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,25 (m, 2H) ; 3,00 (m, 2H) ; 2,80 (d, 3H) ; 1,95 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H).

15 • Piperidin-4-ilmetil-carbamato de 5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo

LC-MS : M+H = 282

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,25 (tl, 1H) ; 4,90 (s, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 2,70 (m, 2H) ; 2,30 (m, 2H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,30 (m, 1H) ; 1,10 (d, 6H) ; 0,85 (m, 2H).

20 • Hidrocloruro de [2-(3-dimetilamino-azetidin-3-il)-etil]-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etilo

25 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,50 (s ancho, 1H) ; 10,00 (s ancho, 1H) ; 9,20 (s ancho, 1H) ; 8,30 (t, 1H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 6,80 (m, 1H) ; 4,50 (m, 2H) ; 4,10 (m, 2H) ; 3,90 (s, 3H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,15 (m, 2H)

30 • Hidrocloruro de [2-(3-dimetilamino-azetidin-3-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

PF(°C) : 210-212°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,50 (s ancho, 1H) ; 9,80 (s ancho, 1H) ; 9,20 (s ancho, 1H) ; 8,80 (s ancho, 1H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (m, 2H) ; 4,10 (m, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,55 (s, 6H) ; 2,10 (t, 2H)

35 • Trifluoroacetato de 5-(4-fluoro-piperidin-4-

53

ilmetilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo

- (3-Piperidin-4-il-propil)-carbamato de 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo

5 LC-MS : M+H = 281

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,10 (sl, 1H); 8,85 (sl, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,15 (sl, 1H); 6,20 (s, 1H) ; 4,90 (s, 2H); 3,80 (s, 3H) ; 3,20 (m, 2H) ; 3,00 (m, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H); 1,50-1,20 (m, 6H).

- 10 • Azepan-4-il-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Otro objeto de la presente invención se refiere a los intermedios de fórmula (II) siguientes :

- 15 • [1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-il]-metilamina

- 4-(2-Amino-etil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ol

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, 1H) ; 6,60 (d, 1H) ; 4,50 (m, 2H) ; 3,50-3,20 (m, 2H); 3,20 (m, 2H) ; 2,90-2,60 (s ancho, 2H) ; 1,70 (m, 2H); 1,50-1,30 (m, 4H).

- 2-[5'-(3-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina

- 2-[1-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-piperidin-4-il]-etilamina
- LC-MS : M+H = 299

25 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,60 (m, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,00 (d, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,85 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 1H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,25 (m, 2H)

- 30 • 2-(5'-Isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilamina

LC-MS : M+H = 262

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,00 (m, 1H) ; 7,30 (m, 1H); 6,65 (d, 1H) ; 4,25 (m, 2H); 2,80 (m, 4H) ; 2,35 (d, 2H); 1,80 (m, 3H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,30 (m, 4H) ; 0,90 (d, 6H)

- 2-{1-[6-(4-Fluoro-fenil)-piridacin-3-il]-piperidin-4-il}-etilamina

- 2-[5'-(2,2-Dimetil-propil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina

- 2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina
- 2-{1-[6-(4-Fluoro-fenil)-piracin-2-il]-piperidin-4-il}-etilamina
- 2-{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-etilamina
- 2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidina-3-il]-etilamina

10 LC-MS : M+H = 247

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,50 (d, 1H); 6,80 (d, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,75 (m, 2H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,30 (sl, 2H).

15 Otro objeto de la presente invención se refiere a los intermedios de fórmula (IIa) siguientes :

- 4-(2-Amino-etil)-4-etil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
- 4-(2-Amino-etil)-4-isobutil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
- 3-(2-Amino-etil)-3-dimetilamino-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

25 Otro objeto de la presente invención se refiere a los intermedios de fórmula (IV) siguientes :

- {2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-carbamato de nitro-fenilo
- {2-[5'-(3-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-carbamato de 4-nitro-fenilo
- [2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etil]-carbamato de 4-nitro-fenilo
- {2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 4-nitro-fenilo
- (2-{1-[6-(4-Fluoro-fenil)-piracin-2-il]-piperidin-4-il}-etil)-carbamato de 4-nitro-fenilo
- (2-{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-etil)-carbamato de 4-nitro-fenilo
- [2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etil]carbamato de 4-nitro-fenilo.

Los demás compuestos de fórmulas generales (II), (IIa), (III), (IIIa) y (V) así como los demás reactivos están disponibles comercialmente o descritos en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos descritos en ésta o
5 que son conocidos por el experto en la técnica.

Principalmente, el carbonato de fórmula general (III) puede prepararse según cualquier método descrito en la bibliografía, por ejemplo por reacción de un alcohol de fórmula general HOCHR_3R_4 (IIIa), en la que R_3 y R_4 son tales
10 como se han definido en la fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura
15 comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sirven únicamente para ilustrar la invención. Los
20 microanálisis, los espectros de I.R. y de R.M.N. y/o los análisis por LC-MS (Cromatografía Líquida acoplada con Espectroscopía de Masas) confirman las estructuras y las purezas de los compuestos obtenidos.

Método A :UPLC / TOF - Gradiente 3 min - H_2O / ACN / TFA T_0 :
25 98% A - $T_{1,6}$ a $T_{2,1}$ min : 100% B - $T_{2,5}$ a T_3 min: 98%A Vía A : H_2O + 0,05% TFA ; Vía B : ACN + 0,035%TFA Caudal : 1,0mL/min - $T^\circ=40^\circ\text{C}$ - Inyección 2 μL Columna Acquity BEH C18 (50*2,1mm ; 1,7 μm) ; 220 nm.

Método B : HPLC / ZQ - Gradiente 10 min - $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 5mM / ACN
30 T_0 : 100%A - $T_{5,5}$ a T_7 min : 100%B - $T_{7,1}$ a T_{10} min : 100%A Vía A : $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ + 3% ACN ; Vía B : ACN Caudal : 0,8mL/min - $T^\circ=40^\circ\text{C}$ - Inyección 5 μL Columna Kromasil C18 (50*2,1mm ; 3,5 μm) ; 220 nm.

PF($^\circ\text{C}$) representa el punto de fusión en grados Celsius.
35 Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1a columna de la tabla siguiente.

La nomenclatura UICPA (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada- IUPAC en inglés) se utilizó para la denominación de

los compuestos en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1 (Compuesto N°9)

2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

5 **[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de [1,2,3]tiadiazol-4-ilmetilo**

1.1. 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etanol

10 En un autoclave, se introducen 11,00 g (46,43 mmoles) de 2,5-dibromopiridina, 6,00 g (46,43 mmoles) de piperidin-4-il-etanol y 6,74 g (48,76 mmoles) de carbonato de potasio en 8 ml de DMSO. Se calienta a 160°C durante 20 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se recoge la
15 mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

20 Se obtienen así 11,00 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

1.2. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etanol

25 Bajo atmósfera inerte, se introducen 3,60 g (12,62 mmoles) de 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etanol, preparado en la etapa 1.1., 3,53 g (25,25 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, 5,23 g (37,87 mmoles) de carbonato de potasio y 4,88 g (15,15 mmoles) de bromuro de
30 tetrabutilamonio en suspensión en 20 ml de agua. Se añaden 0,142 g (0,63 mmoles) de Pd(OAc)₂. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 24 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separan las sales por filtración sobre celite, se recoge el filtrado con
35 acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar

57

el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen así 1,6 g de producto en forma de polvo blanco.

5 PF (°C) = 118-120°C

1.3. 2-{2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona

A una disolución de 2,00 g (6,66 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etanol,
10 preparado en la etapa 1.2., de 2,096 g (7,99 mmoles) de trifenilfosfina y de 1,077 g (7,32 mmoles) de ftalimida en 40 ml de tetrahidrofurano, enfriada a aproximadamente -2°C, se añade gota a gota bajo atmósfera inerte, una disolución de
15 1,61 g (7,99 mmoles) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) en 4 ml de tetrahidrofurano manteniendo la temperatura del medio de reacción entre -2°C y 0°C. Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 12 horas.

Se concentra bajo presión reducida y se recoge el resto con
20 diclorometano y agua. Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1N), una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada
25 de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto así obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y de ciclohexano.

30 Se obtienen así 2,1 g del producto esperado en forma de polvo blanco.

PF (°C) = 180-182°C

1.4. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina

35 A una disolución de 1,3 g (3,03 mmoles) de 2-{2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona, preparada en la etapa 1.3. en 30 ml

58

de etanol, se añaden lentamente a temperatura ambiente 0,485 g (15,13 mmoles) de hidrazina monohidrato. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante tres horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separa el insoluble por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el resto con 20 ml de éter y se deja con agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se separa de nuevo el insoluble y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen así 0,70 g del producto esperado en forma de polvo blanco.

PF (°C) = 88-94°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,3 (d, 1H) ; 7,55 (dd, 1H); 7,35 (m, 2H) ; 7,05 (d, 1H); 7,1 (d, 1H) ; 6,65 (d, 1H) ; 4,25 (d ancho, 2H); 3,0-2,8 (m, 4H); 1,8 (m, 2H) ; 1,6-1,1 (m, 5H).

1.5. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo

A una disolución de 5 g (16,7 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina, preparada en la etapa 1.4., de 4,32 g (33,40 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y de 0,10 g (0,84 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 50 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas partes 3,7 g (18,37 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se añade agua al medio de reacción, se separa la fase acuosa, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen así 4,6 g de producto en forma de sólido beige amorfo utilizado tal cual en la etapa siguiente.

LC-MS : M+H = 465

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 8,30 (d, 2H) ; 8,10 (t1, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,45 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 4,35 (m, 2H); 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (m, 2H);

1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 1,50 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H).

1.6. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de [1,2,3]tiadiazol-4-ilmetilo

Se calienta en un tubo reactor a 80°C durante 12 horas, una disolución de 0,50 g (0,50 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, preparado en la etapa 1.5., de 0,128 g (0,99 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, de 0,030 g (0,25 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y de 0,079 g (0,5 mmoles) de [1,2,3]tiadiazol-4-ilmetanol (Acta Pharmaceutica Suecica (1973), 10(4), 285-96) en 5 ml de 1,2-dicloroetano.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente. Se recoge el resto con diclorometano y una disolución acuosa de sosa 1N, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con diclorometano, se lavan sucesivamente las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa de sosa 1N y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1/0,1 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%.

Se obtienen así 0,23 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 139-141°C ; LC-MS : M+H = 442

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,15 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,7 (dd, 2H); 7,40 (t ancho, 1H); 7,25 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 5,5 (s, 2H) ; 4,35 (d ancho, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,85 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,55 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H); 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 2 (Compuesto N°5)

2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo

1 (etapa 1.6.). A partir de 0,23 g (0,5 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.), de 0,128 g (0,99 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,030 g (0,25 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, de 0,067 g (0,50 mmoles) de 3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetanol, y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1/0,1 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen
10 0,138 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 110-112°C, LC-MS : M+H = 454

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,7 (dd, 2H); 7,65 (t ancho, 1H); 7,30 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 4,35 (d ancho, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,85 (t ancho, 15 2H); 2,75 (q, 2H) ; 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,25 (t, 3H); 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 3 (Compuesto N°26)

2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
20 [1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.6.). A partir de 0,20 g (0,43 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.), de 0,122 g (0,95 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,026 g (0,22 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, de 0,074 g (0,47 mmoles) de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetanol, y después de
25 cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 0,170 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 191-193°C, LC-MS : M+H = 482

35 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,7 (s ancho, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,65 (dd, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H); 7,30 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,8 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,35 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (m, 5H) ; 1,75 (d ancho, 2H);

1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 4 (Compuesto N°19)

2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

5 [1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se calienta en un tubo sellado a 90°C durante 12 horas, una disolución de 0,25 g (0,54 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato
10 de 4-nitro-fenilo, preparado en la etapa 1.5., de 0,139 g (1,08 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,033 g (0,27 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina y de 0,084 g (0,59 mmoles) de 3-carbamoil-isoxazol-5-il-metanol en 5 ml de 1,2-dicloroetano.

15 Se deja que vuelva a temperatura ambiente. El precipitado formado en el medio de reacción se filtra sobre fritta y se lava abundantemente con éter y con agua. El sólido se seca en vacío a aproximadamente 80°C durante la noche.

Se obtienen así 0,202 g de producto puro en forma de polvo
20 blanco.

PF(°C) : 202-204°C, LC-MS : M+H = 468

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,45 (s, 1H) ; 8,15 (s ancho, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,70 (dd, 2H); 7,45 (t ancho, 1H); 7,30 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,8 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,40 (d
25 ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H); 1,80 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 5 (Compuesto N°21)

2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

30 [1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-carbamoil-oxazol-2-ilmetilo

5.1. 2-Acetoximetil-oxazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución de 1,2 g (4,20 mmoles) de 2-bromometil-oxazol-4-carboxilato de metilo (US2005215577) en 42 ml de
35 acetonitrilo, se añaden a temperatura ambiente 0,453 g (4,62 mmoles) de acetato de potasio y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas.

Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se recoge en diclorometano y agua. Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen así 1,1 g del producto esperado en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5.2. 4-Carbamoil-oxazol-2-ilmetanol

En un matraz que contiene 0,60 g (3,01 mmoles) de 2-acetoximetil-oxazol-4-carboxilato de metilo, preparado en la etapa 5.1., se añaden 20 ml (352 mmoles) de amoniaco acuoso al 28% y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Después de concentrar bajo presión reducida, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10/01 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%.

Se obtienen así 0,230 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 148-150°C

5.3. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-carbamoil-oxazol-2-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4. A partir de 0,25 g (0,54 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.), de 0,139 g (1,08 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,033 g (0,27 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, de 0,084 g (0,59 mmoles) de 4-carbamoil-oxazol-2-ilmetanol, preparado en la etapa 5.2., se obtienen 0,162 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 206-208°C, LC-MS : M+H = 468

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,60 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (dd, 1H) ; 7,65 (m, 3H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,25 (t, 2H) ; 6,85

(d, 1H); 5,10 (s, 2H) ; 4,30 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,75 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,55 (m, 1H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H).

5 **Ejemplo 6 (Compuesto N°1)**

2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

6.1. Metanosulfonato de 2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilo

A una disolución de 4,00 g (13,76 mmoles) de 2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etanol (WO2004/099176), de 3,55 g (27,51 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y de 0,84 g (6,88 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 30 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añade gota a gota, bajo atmósfera inerte, una disolución de 2,36 g (20,63 mmoles) de cloruro de mesilo en 3 ml de diclorometano. Se continúa la agitación a 0°C durante dos horas y a temperatura ambiente durante una hora.

Se añade agua al medio de reacción, se separa la fase acuosa, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen así 5,1 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

6.2. 2-[4-(2-Azido-etil)-piperidin-1-il]-6-cloro-quinolina
Se lleva a reflujo durante 4 horas, bajo atmósfera inerte, una disolución de 5 g (13,55 mmoles) de metanosulfonato de 2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilo, preparado en la etapa 6.1. y de 1,76 g (27,11 mmoles) de nitrogenuro de sodio en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se recoge el resto con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan

sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 3,8 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5 6.3. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina
A una disolución de 3,50 g (11,08 mmoles) de 2-[4-(2-azido-
etil)-piperidin-1-il]-6-cloro-quinolina, obtenida en la etapa
6.2. en 100 ml de THF/Agua (1/1), se añaden en pequeñas
partes, a temperatura ambiente, 4,36 g (16,62 mmoles) de
10 trifenilfosfina. Se continúa la agitación a temperatura
ambiente durante diez horas.

Se concentra bajo presión reducida. Se añade acetato de
etilo, se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con
acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con
15 una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan
sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo
presión reducida. Después de cromatografía en gel de sílice
eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, de metanol
y de amoniaco al 28%, se obtienen 1,77 g de producto puro en
20 forma de aceite que cristaliza a temperatura ambiente.

PF (°C) : 68-70°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,70 (d, 1H) ; 7,50 (m, 2H); 7,35 (m,
1H) ; 6,95 (d, 1H) ; 4,45 (d ancho, 2H); 2,90 (td ancho, 2H)
; 2,70 (t, 2H) ; 1,70 (m, 2H); 1,60-1,10 (m, 5H).

25 6.4. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-
etilcarbamato de 4-nitro-fenilo

Se procede según el método descrito en el ejemplo 1 (etapa
1.5.). A partir de 5,00 g (17,25 mmoles) de 2-[1-(6-cloro-
30 quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina, preparada en la
etapa 6.3., de 3,825 g (18,98 mmoles) de cloroformiato de 4-
nitrofenilo, de 4,46 g (34,51 mmoles) de N,N-
diisopropiletilamina, de 0,105 g (0,86 mmoles) de N,N-
dimetilaminopiridina, y después de triturar en una mezcla de
35 diisopropiléter y de hexano, se obtienen 7,8 g de producto
puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 80-84°C

6.5. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4. A partir de 0,50 g (1,10 mmoles) de 2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, obtenido en la etapa 6.4., de 0,284 g (2,2 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, de 0,067 g (0,55 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, de 0,156 g (1,1 mmoles) de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetanol, se obtienen 0,250 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 220-222°C ; LC-MS : M+H = 468

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (s ancho, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,85 (s ancho, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,50 (q, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 7 (Compuesto N°20)

2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

7.1. 5-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.7.). A partir de 0,5 g (1,1 mmoles) de 2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.4.), de 0,311 g (2,2 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, de 0,067 g (0,55 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, de 0,188 g (1,1 mmoles) de 5-hidroximetil-isoxazol-3-carboxilato de etilo, y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,4 g de producto puro en forma de un polvo blanco.

PF(°C) : 113-115°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,70 (d, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,65 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,70 (m, 2H) ; 4,50-4,30 (m, 5H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60-1,20 (m, 6H).

7.2. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

A una disolución de 0,17 g (0,35 mmoles) de 5-{2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-iletetilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo, preparado en la etapa 7.1., en 5 ml de una mezcla 5/1 de metanol y de diclorometano, se añade a temperatura ambiente, 1 ml (6,98 mmoles) de una disolución de metilamina (7M) en tetrahidrofurano. Se mantiene la agitación a aproximadamente 50°C durante 2 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se enfría con un baño de hielo. El precipitado así formado se filtra y se lava abundantemente con éter. Después de secar en vacío a aproximadamente 70°C, se obtienen 0,12 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 200-202°C, LC-MS : M+H = 472

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,55 (q, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H); 7,30 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H); 2,80 (d, 3H); 1,80 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 8 (Compuesto N°23)

2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

25

8.1. 2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de terc-butilo

En un tubo sellado, se introducen 2,18 g (9,64 mmoles) de 2-bromo-6-fluoro-quinolina, 2,00 g (8,76 mmoles) de 2-piperidin-4-il-etilcarbamato de terc-butilo, 2,08 g (26,28 mmoles) de piridina y 15 mL de acetonitrilo. Se calienta a 80°C durante 12 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se enfría con un baño de hielo. El precipitado así formado se filtra y se lava abundantemente con éter. Después de secar en vacío a aproximadamente 50°C, se obtienen 2,00 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 127-129°C

67

8.2. Hidrocloruro de 2-[1-(6-fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina

A una disolución de 1,9 g (5,09 mmoles) de 2-[1-(6-fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 8.1., en 6 ml de diclorometano, enfriada con un baño de hielo/agua, se añaden lentamente 10 ml (40 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas.

Después de evaporar bajo presión reducida, se obtienen 0,9 g de producto en forma de hidrocloruro utilizado tal cual en la etapa 8.4., siguiente.

8.3. 4-Nitro-fenil-carbonato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

A una disolución de 2,00 g (14,07 mmoles) de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetanol, de 1,71 ml (21,11 mmoles) de piridina y de 0,172 g (1,41 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 15 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas partes 2,84 g (14,07 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora.

El precipitado así formado se filtra y se lava abundantemente con diisopropiléter. Después de secar en vacío a aproximadamente 60°C, se obtienen 3,12 g de producto en forma de sólido blanco utilizado tal cual en la etapa siguiente.

PF(°C) : 143-145°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (d, 2H); 8,25 (s ancho, 1H) ; 7,90 (s ancho, 1H) ; 7,65 (d, 2H); 7,0 (s, 1H) ; 5,50 (s, 2H).

8.4. 2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 en la etapa 1.6. A partir de 0,30 g (0,87 mmoles) de hidrocloruro de 2-[1-(6-fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina, obtenida en la etapa 8.2., de 0,266 g (0,87 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-carbamoil-

isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 8.3., de 0,367 g (2,6 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y de 0,053 g (0,43 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, se obtienen 0,260 g de producto puro en forma de polvo blanco.

5 PF(°C) : 200-202°C, LC-MS : M+H = 442

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (s ancho, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,55 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 9 (Compuesto N°25)

2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

15

9.1. 4-Nitro-fenil-carbonato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 8 (etapa 8.3.). A partir de 2 g (12,81 mmoles) de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetanol, de 2,58 g (12,81 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo, de 1,52 g (19,21 mmoles) de piridina y de 0,157 g (1,28 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, se obtienen 2,6 g de producto puro en forma de polvo blanco.

25 PF(°C) : 166-168°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,40 (d, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,0 (s, 1H) ; 6,90 (s ancho, 1H) ; 5,50 (s, 2H) ; 3,10 (d, 3H).

9.2. 2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.6.). A partir de 0,310 g (1,13 mmoles) de 2-[1-(6-fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina, obtenida en la etapa 8.2., de 0,383 g (1,19 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 9.1. y de 0,32 g (2,27 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, se obtienen 0,33 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 180-182°C, LC-MS : M+H = 456

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ;
7,55 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ;
6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m,
5 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H); 2,75 (d, 3H) ; 1,75 (d ancho, 2H);
1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 10 (Compuesto N°28)

2-[5'-(3-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
10 [1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-
isoxazol-5-ilmetilo

10.1. 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de terc-butilo

15 En un autoclave, se introducen 10,37 g (43,80 mmoles) de 2,5-dibromopiridina, 10,00 g (43,80 mmoles) de 2-piperidin-4-il-etilcarbamato de terc-butilo y 6,05 g (43,80 mmoles) de carbonato de potasio. Se calienta a 130°C durante 12 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se recoge la
20 mezcla de reacción con cloroformo y una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con cloroformo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se
25 concentra el filtrado bajo presión reducida.

Después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol, se obtienen 6,9 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 108-110°C

30

10.2. 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilamina

A una disolución de 6,90 g (17,95 mmoles) de 2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato
35 de terc-butilo, obtenido en la etapa 10.1., en 100 ml de diclorometano, enfriada con un baño de hielo/agua, se añaden lentamente 20,47 g (179,54 mmoles) de ácido trifluoroacético. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2

horas. Se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de agua helada y de amoníaco al 28 %. Se decanta, se extrae dos veces la fase acuosa con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtienen 4,9 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

10.3. [2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo

Se procede según el método descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 3,00 g (10,56 mmoles) de 2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilamina, preparada en la etapa 10.2., de 2,34 g (11,61 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo, de 3,41 g (26,39 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, de 0,129 g (1,06 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, y después de triturar en diisopropiléter, se obtienen 3,27 g de producto en forma de un sólido amorfo.

10.4. 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4. A partir de 1,00 g (2,23 mmoles) de [2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, obtenido en la etapa 10.3., de 0,575 g (4,45 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, de 0,136 g (1,11 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y de 0,381 g (2,67 mmoles) de 5-hidroximetil-isoxazol-3-carboxamida, y después de triturar con éter etílico, se obtienen 0,740 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 164-166°C

10.5. 2-[5'-(3-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Bajo atmósfera inerte, se introducen 0,735 g (1,63 mmoles) de

21

2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-
 etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en
 la etapa 10.4., 0,256 g (1,83 mmoles) de ácido
 3-fluorofenilborónico, 1,493 g (4,58 mmoles) de carbonato de
 5 cesio en suspensión en 8 ml de una mezcla 9/1 de
 tetrahidrofurano y de agua. Se añaden 0,125 g (0,15 mmoles)
 de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂. Se calienta a aproximadamente 80°C
 durante 18 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separan las
 10 sales por filtración sobre celite, se recoge el filtrado con
 acetato de etilo y agua, se separa la fase acuosa, se extrae
 dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas
 reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de
 sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar
 15 el disolvente, la goma marrón obtenida se tritura en
 diisopropiléter. El sólido verde obtenido se filtra y se seca
 en vacío a aproximadamente 80°C.

Se obtienen 0,651 g de producto.

PF(°C) : 172-176°C, LC-MS : M+H = 468

20 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,50 (s, 1H); 8,15 (s ancho, 1H) ;
 7,90 (dd, 1H); 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,70-7,40 (m, 4H); 7,15
 (m, 1H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,35 (d
 ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H); 1,80 (d ancho,
 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H).

25

Ejemplo 11 (Compuesto N°53)

**2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-
 etilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-ácido carboxílico**

30 11.1. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-
 carbamato de terc-butilo

En un tubo sellado, se introducen 2,00 g (8,76 mmoles) de
 2-piperidin-4-il-etil)-carbamato de terc-butilo (comercial),
 1,73 g (8,76 mmoles) de 2,6-dicloro-quinolina (comercial) y
 35 1,27 g (36,79 mmoles) de carbonato de potasio en 11 ml de
 DMSO. Se calienta a 130°C durante 12 horas. Se deja que
 vuelva a temperatura ambiente y se recoge la mezcla de
 reacción con diclorometano y agua. Se separa la fase acuosa,

se extrae dos veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Después de
 5 evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%. Se obtienen así 3,40 g de producto puro en forma de polvo.

LC-MS : M+H = 390

10 PF(°C) : 120-122°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,80 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,00 (d, 1H) ; 4,50 (d ancho, 3H) ; 3,25 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 1,90 (d, 2H) ; 1,65 (m, 1H) ; 1,45 (m, 11H) ; 1,25 (m, 2H).

15

11.2. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina

A una disolución de 10,95 g (28,08 mmoles) de 2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de terc-butilo, obtenido en la etapa 11.1., en 10 ml de dioxano,
 20 enfriada con un baño de hielo/agua, se añaden lentamente 28 ml (112,00 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de filtrar sobre fritas, se obtiene el producto en forma de hidrocloreuro y se basifica
 25 por un tratamiento con sosa al 35%. Después de extraer con diclorometano, de secar sobre sulfato de sodio y de evaporar a sequedad, se obtienen 8,13 g de un polvo blanco.

LC-MS : M+H = 290

PF(°C) : 118-120°C

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,80 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,00 (d, 1H) ; 4,50 (d ancho, 2H) ; 3,00 (m, 2H) ; 2,80 (t, 2H) ; 1,85 (d, 2H) ; 1,65 (m, 1H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,30-1,10 (m, 4H).

35 11.3. 5-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamoyloximetil}-isoxazol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 3,54 g (20,70 mmoles) de 5-hidroximetil-isoxazol-3-carboxilato de etilo (comercial), 7,88 mL

(41,41 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,26 g (10,35 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 120 mL de diclorometano y enfriada a 0°C, se añaden en pequeñas partes 4,17 g (20,70 mmoles) de cloroformato de *p*-nitrofenilo. La
5 mezcla se agita a 10°C durante 2 horas y se evapora a sequedad. El resto obtenido se recoge en 120 mL de 1,2-dicloroetano y se añaden 6,00 g (20,70 mmoles) de 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina, obtenida en la etapa 11.2. y 5 mL (26,27 mmoles) de *N,N*-
10 diisopropiletilamina. La mezcla se calienta a 70°C durante 12 horas.

Después de volver a temperatura ambiente, se filtra el insoluble y se añade una disolución acuosa 1N de sosa al filtrado. El producto se extrae con diclorometano. Las fases
15 orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de haber secado las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida. Después de purificar en columna de gel de
20 sílice eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se tritura en diisopropiléter para obtener 5,10 g de producto esperado en forma de un sólido blanco.

PF(°C) : 113-115°C

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,70 (d, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,65 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,70 (m, 2H) ; 4,50-4,30 (m, 5H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60-1,20 (m, 6H).

30 11.4. 5-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-ácido carboxílico

A una disolución de 1,00 g (2,05 mmoles) de 5-{2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 11.3.
35 en 51 mL de etanol, se añaden 10,27 mL (10,27 mmoles) de una disolución acuosa de sosa (1N). La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad, el resto se recoge en un mínimo de agua y se añade, a 0°C,

una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N hasta pH 4-5. Después de decantar, el aceite obtenido se tritura en acetona para obtener 0,45 g de producto esperado en forma de un sólido blanco.

- 5 PF(°C) : 180-182°C, LC-MS : M+H = 459
 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s ancho, 1H) ; 8,00 (s ancho, 2H) ; 7,85 (s ancho, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 6,85 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,70 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ;
 10 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 12 (Compuesto N°60)

- {2-[3-Dimetilamino-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-
 azetidín-3-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-
 15 5-ilmetilo

12.1. 3-Cianometil-3-dimetilamino-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

- En un tubo sellado, se ponen en disolución 1,20 g
 20 (6,18 mmoles) de 3-cianometilen-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (WO2009/064835) en 15 mL de metanol. Se añaden 6,18 mL (12,36 mmoles) de una disolución de dimetilamina en metanol y el medio de reacción se agita a 80°C durante 3 horas.

- 25 Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se evapora a sequedad. El resto obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3/0,3 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28% y se obtienen 1,32 g de producto esperado en forma de aceite.

- 30 LC-MS : M+H = 240
 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,75 (m, 4H) ; 2,90 (s, 2H) ; 2,15 (s, 6H) ; 1,40 (s, 9H).

- 12.2. 3-(2-Amino-etil)-3-dimetilamino-azetidina-1-carboxilato
 35 de terc-butilo

A una disolución de 1,30 g (5,43 mmoles) de 3-cianometil-3-dimetilamino-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa precedente, en 27 mL de una disolución de

75

metanol, se añaden 1,59 g (27,16 mmoles) de Níquel de Raney. El medio de reacción se pone en un aparato de Parr bajo atmósfera de hidrógeno (70 psi) a 50°C durante 6 horas. Se filtra sobre büchner y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen así 1,28 g de producto esperado en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,90 (d, 2H) ; 3,60 (d, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 2,25 (s, 6H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,90 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).

10

12.3. 3-Dimetilamino-3-[2-(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se calienta a 80°C durante 3 horas, una disolución que contiene 0,60 g (2,47 mmoles) de 3-(2-amino-etil)-3-dimetilamino-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa 12.2., 0,87 g (2,71 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo obtenido en la etapa 9.2., 860 µL (4,93 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y de 0,15 g (1,23 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina en 12 mL de 1,2-dicloroetano.

Se añade agua al medio de reacción, se separa la fase acuosa, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa de sosa (1N) y con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Después de evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3/0,3 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28% y se obtienen 0,64 g de producto esperado en forma de cera.

LC-MS : M+H = 426

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 7,40 (s ancho, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,60 (m, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,15 (s, 6H) ; 1,80 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).

76

12.4. Hidrocloruro de [2-(3-Dimetilamino-azetidín-3-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo (1:2)
Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 11 (etapa 11.2.). A partir de 0,58 g (1,36 mmoles) de 3-
5 dimetilamino-3-[2-(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 12.3., 4 mL (16 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano, y después de triturar en éter, se obtienen 1,27 g del producto esperado en
10 forma de un polvo blanco.

PF(°C) : 210-212°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,50 (s ancho, 1H) ; 9,80 (s ancho, 1H) ; 9,20 (s ancho, 1H) ; 8,80 (s ancho, 1H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (m, 2H) ; 4,10
15 (m, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,55 (s, 6H) ; 2,10 (t, 2H).

12.5. {2-[3-Dimetilamino-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidín-3-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-
20 5-ilmetilo

En un reactor microondas (BIOTAGE modelo Initiator™ 2.0), se ponen en disolución 0,40 g (1,00 mmol) de hidrocloruro de [2-(3-dimetilamino-azetidín-3-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo (1:2) preparado en la
25 etapa precedente, 0,20 g (1,10 mmoles) de 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina y 700 µL (4,02 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 5 mL de acetonitrilo. El medio de reacción se somete a radiaciones microondas durante 10 minutos a 130°C.

30 Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añade agua al medio de reacción. Se separa la fase acuosa, se extrae varias veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el
35 filtrado bajo presión reducida.

Se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3/0,3 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28% y después de triturar en éter

diisopropílico y de filtrar, se obtienen 0,38 g de producto esperado en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 154-156°C, LC-MS : M+H = 472

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 2H) ; 7,45 (t, 1H) ;
 5 7,10 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (d, 2H) ;
 3,80 (d, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (s, 6H) ;
 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 13 (Compuesto N°63)

10 {2-[1-(4-Cloro-ftalacin-1-il)-3-dimetilamino-azetidín-3-il]-
 etil}-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-
 il)-etilo

13.1. 3-Dimetilamino-3-{2-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-
 15 imidazol-2-il)-etoxicarbonilamino]-etil}-azetidina-1-
 carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 0,60 g (2,47 mmoles) de 3-(2-amino-etil)-
 3-dimetilamino-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo,
 preparado en la etapa 12.2., de 0,95 g (7,40 mmoles) de
 20 N,N-diisopropiletilamina y de 0,06 g (0,49 mmoles) de
 N,N-dimetilaminopiridina en 12 mL de 1,2-dicloroetano,
 enfriada a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas partes
 0,497 g (2,47 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo
 disueltos en 3 mL de 1,2-dicloroetano. Se continúa la
 25 agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden
 0,488 g (2,71 mmoles) de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-
 imidazol-2-il)-etanol (comercial) y 0,47 g (3,70 mmoles) de
 N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se calienta a 80°C
 durante 12 horas.

30 Después de volver a temperatura ambiente, se añade agua al
 medio de reacción, se separa la fase acuosa, se extrae varias
 veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas
 reunidas con una disolución acuosa de sosa (1N) y con una
 disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se secan
 35 sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo
 presión reducida.

Después de purificar en columna de gel de sílice eluyendo con
 una mezcla 97/3/0,3 de diclorometano, de metanol y de

amoniaco al 28%, se obtienen 0,71 g de producto esperado en forma de cera.

LC-MS : M+H = 450

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,85 (t, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,00 (s, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 3,75 (m, 5H) ; 3,50 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,15 (s, 6H) ; 1,85 (t, 2H) ; 1,40 (s, 9H).

13.2. Hidrocloruro de [2-(3-dimetilamino-azetidín-3-il)-etil]-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etilo (1:2)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 11 (etapa 11.2.). A partir de 0,71 g (1,58 mmoles) de 3-dimetilamino-3-{2-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etoxicarbonilamino]-etil}-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 13.1., de 3,90 mL (15,75 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano, y después de triturar con éter, se obtienen 0,84 g del producto esperado en forma de un sólido amorfo.

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,50 (s ancho, 1H) ; 10,00 (s ancho, 1H) ; 9,20 (s ancho, 1H) ; 8,30 (t, 1H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 6,80 (m, 1H) ; 4,50 (m, 2H) ; 4,10 (m, 2H) ; 3,90 (s, 3H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,70 (s, 6H) ; 2,15 (m, 2H).

13.3. {2-[1-(4-Cloro-ftalacín-1-il)-3-dimetilamino-azetidín-3-il]-etil}-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.5.). A partir de 0,50 g (1,09 mmoles) de hidrocloruro de [2-(3-dimetilamino-azetidín-3-il)-etil]-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etilo (1:2) obtenido en la etapa precedente 13.2., de 0,26 g (1,31 mmoles) de 1,4-dicloro-ftalacina (comercial) y de 0,70 g (5,45 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 5,45 mL de acetonitrilo, se obtienen 0,185 g del producto esperado en forma de polvo.

PF(°C) : 168-170°C, LC-MS : M+H = 512,

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,20 (m, 2H) ; 8,05 (m, 1H) ; 7,90 (m, 1H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,20 (m, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 6,40

(m, 1H) ; 4,40 (s ancho, 2H) ; 4,20 (s ancho, 2H) ; 3,70 (s, 3H); 3,20 (m, 2H) ; 2,30 (m, 6H) ; 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 14 (Compuesto N°56)

5 5-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-4-fluoro-piperidin-4-ilmetilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo

14.1. 5-(4-Nitro-fenoxicarboniloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo

10 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 8 (etapa 8.3.). A partir de 3,00 g (17,53 mmoles) de 5-hidroxietil-isoxazol-3-carboxilato de etilo, de 3,71 g (18,40 mmoles) de cloroformato de 4-nitrofenilo, de 2,07 g (26,29 mmoles) de piridina y de 0,214 g (1,75 mmoles) de N,N-
15 dimetilaminopiridina, se obtienen 3,80 g de producto esperado en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 85-87°C, LC-MS : M+H = 337

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (d, 2H); 7,60 (d, 2H) ; 7,10 (s, 1H) ; 5,55 (s, 2H) ; 4,40 (q, 2H); 1,40 (t, 3H).

20

14.2. 4-[(3-Etoxicarbonil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.6.). A partir de 0,70 g (3,01 mmoles) de
25 4-aminometil-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (comercial), de 1,11 g (3,31 mmoles) de 5-(4-Nitro-fenoxicarboniloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 14.1., se obtienen 0,33 g de producto puro en forma de un aceite naranja.

30 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,75 (t ancho, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,25 (s, 2H) ; 4,40 (q, 2H); 3,80 (m, 2H) ; 3,00 (m, 2H) ; 3,25 (m, 2H) ; 1,75-1,45 (m, 4H); 1,40 (s, 9H) ; 1,30 (t, 3H).

14.3. Trifluoroacetato de 5-(4-Fluoro-piperidin-4-ilmetilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo
35

A una disolución de 0,90 g (2,10 mmoles) de 4-[(3-etoxicarbonil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en

la etapa 14.2., en 10 ml de diclorometano, enfriada con un
 baño de hielo/agua, se añaden lentamente 1,06 mL
 (12,57 mmoles) de una disolución de ácido trifluoroacético.
 Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3
 5 horas.

Después de evaporar bajo presión reducida, se obtienen 0,46 g
 de producto en forma de trifluoroacetato utilizado tal cual
 en la etapa 14.4., siguiente.

10 14.4. 5-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-4-fluoro-piperidin-4-
 ilmetilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo
 En un tubo sellado, se introducen 0,465 g (1,05 mmoles) de
 trifluoroacetato de 5-(4-fluoro-piperidin-4-
 ilmetilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo,
 15 obtenido en la etapa 14.3., 0,23 g (1,15 mmoles) de
 2,6-dicloro-quinolina y 730 µL (4,20 mmoles) de
 N,N-diisopropiletilamina en 5 mL de acetonitrilo. Se calienta
 a 120°C durante 12 horas. Se deja que vuelva a temperatura
 ambiente, se recoge el medio de reacción con acetato de
 20 etilo, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con
 acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con
 una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se
 secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el
 disolvente, se purifica el resto obtenido por cromatografía
 25 en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1 de
 diclorometano y de metanol y se obtienen así 0,07 g de
 producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 132-134°C, LC-MS : M+H = 491,
 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,05 (d, 1H) ; 7,90 - 7,70 (m, 2H) ;
 30 7,60 - 7,50 (m, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 5,25 (m,
 2H) ; 4,45 - 4,30 (m, 4H) ; 3,40 - 3,20 (m, 4H) ; 1,90 - 1,60
 (m, 4H) ; 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 15 (compuesto N°57)

35 **[4-Fluoro-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-
 il]-metilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo**

15.1. 5-[4-Fluoro-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-

piperidin-4-ilmetilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 14 (etapa 14.4.). A partir de 0,46 g (1,05 mmoles) de trifluoroacetato de 5-(4-Fluoro-piperidin-4-ilmetilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 14.3., 0,21 g (1,15 mmoles) de 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina y 730 μ L (4,20 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 5 mL de acetonitrilo, se obtienen así 0,22 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 136-138°C, LC-MS : M+H = 476

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (d, 1H) ; 7,75 (t, 1H) ; 7,00 (d, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 4,50-4,30 (m, 4H) ; 3,40-3,15 (m, 4H) ; 1,90-1,50 (m, 4H) ; 1,30 (t, 3H).

15

15.2. [4-Fluoro-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-metilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

En un tubo sellado, una disolución de 0,14 g (0,29 mmoles) de 5-[4-fluoro-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ilmetilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo, preparado en la etapa 15.1., en 1,10 mL (8,83 mmoles) de una disolución de metilamina en etanol, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se evapora a sequedad. El resto obtenido se tritura en éter y se filtra. Después de secar en vacío a aproximadamente 60°C, se obtienen 0,12 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 187-189°C, LC-MS : M+H = 461

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 2H) ; 7,75 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,45 (m, 2H) ; 3,40 - 3,20 (m, 4H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,90 - 1,55 (m, 4H).

Ejemplo 16 (compuesto N°43)

[2-(5'-Isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

16.1. [2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-

il)-etil]-carbamato de etilo

Se procede según el método descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 4,52 g (15,90 mmoles) de 2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilamina, preparada en la etapa 10.2., de 1,89 g (17,49 mmoles) de cloroformato de etilo, de 5,13 g (39,76 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,19 g (1,59 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, y después de purificar en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1/0,1 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 3,87 g de producto esperado en forma de polvo.

PF(°C) : 87-89°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,00 (m, 1H) ; 7,30 (m, 1H); 6,40 (d, 1H) ; 4,45 (s ancho, 1H) ; 4,15-3,90 (m, 4H); 3,10 (m, 2H) ; 2,60 (m, 2H) ; 1,65 (m, 2H); 1,55-1,25 (m, 3H); 1,20-0,95 (m, 5H).

16.2. {2-[5'-(2-Metil-propenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-carbamato de etilo

Se procede según el método descrito en el ejemplo 10 (etapa 10.5.). A partir de 1,00 g (2,81 mmoles) de [2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etil]-carbamato de etilo, preparado en la etapa precedente, de 0,61 g (3,37 mmoles) de 2-metil-1-propenilboronato de pinacol (comercial), de 2,74 g (8,42 mmoles) de carbonato de cesio, en suspensión en 18 mL de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y de agua, de 0,23 g (0,28 mmoles) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂ y después de purificar en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1/0,1 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 0,75 g de producto esperado en forma de cera.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,10 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,65 (d, 1H) ; 6,10 (m, 1H) ; 4,65 (s ancho, 1H) ; 4,40-4,10 (m, 4H); 3,25 (m, 2H) ; 2,85 (m, 2H) ; 1,90-1,75 (m, 8H); 1,70-1,40 (m, 4H); 1,35-1,20 (m, 4H).

16.3. [2-(5'-Isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etil]-carbamato de etilo

A una disolución de 0,74 g (2,23 mmoles) de {2-[5'-(2-Metil-

propenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-carbamato de etilo obtenido en la etapa precedente, en 30 mL de metanol, se añaden 0,10 g (0,94 mmoles) de Paladio sobre carbón. El medio de reacción se pone en un aparato de
 5 Parr bajo atmósfera de hidrógeno (10 psi) a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se filtra sobre büchner y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen así 0,74 g de producto esperado en forma de un polvo.

PF(°C) : 78-80°C

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,00 (m, 1H) ; 7,30 (m, 1H); 6,65 (d, 1H) ; 4,65 (s ancho, 1H) ; 4,35-4,05 (m, 4H); 3,30 (m, 2H); 2,80 (m, 2H) ; 2,35 (d, 2H); 1,90-1,75 (m, 2H); 1,70-1,45 (m, 2H); 1,35-1,20 (m, 3H); 0,90 (d, 6H).

15 16.4. 2-(5'-Isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilamina

A una disolución de 0,64 g (1,93 mmoles) de [2-(5'-isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etil]-carbamato de etilo, obtenido en la etapa 16.3., en 9,70 mL de
 20 etanol/agua (1/1), se añaden, a temperatura ambiente, 2,17 g (38,68 mmoles) de hidróxido de potasio. Se calienta a 110°C durante 12 horas. Se añaden 2,17 g (38,68 mmoles) de hidróxido de potasio y se deja agitar 4 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se concentra bajo presión
 25 reducida. Se recoge el medio de reacción con diclorometano, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar bajo presión
 30 reducida, se obtienen 0,37g de producto esperado en forma de cera de color amarillo.

LC-MS : M+H = 262

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,00 (m, 1H) ; 7,30 (m, 1H); 6,65 (d, 1H) ; 4,25 (m, 2H); 2,80 (m, 4H) ; 2,35 (d, 2H); 1,80 (m,
 35 3H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,30 (m, 4H) ; 0,90 (d, 6H).

16.5. [2-(5'-Isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 en la etapa 1.6. A partir de 0,37 g (1,42 mmoles) de 2-(5'-isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilamina, obtenida en la etapa 16.4., de 0,52 g (1,70 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 8.3., de 0,62 mL g (3,54 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y de 0,087 g (0,71 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, en 14 mL de 1,2-dicloroetano, se obtienen 0,42 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 168-170°C, LC-MS : M+H = 430.

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (m, 1H) ; 7,95 - 7,75 (m, 2H) ; 7,50 - 7,25 (m, 2H) ; 6,75 (m, 2H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,20 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,70 (m, 2H) ; 2,30 (d, 2H) ; 1,85 - 1,65 (m, 3H) ; 1,60 - 1,30 (m, 3H) ; 1,10 (m, 2H) ; 0,85 (m, 6H) .

20

Ejemplo 17 (compuesto N°72)

{2-[4-Metil-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

17.1. 4-(2-Amino-etil)-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.2.). A partir de 1,40 g (5,87 mmoles) de 4-cianometil-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (WO 2006/001752) y de 1,72 g (29,37 mmoles) de Níquel de Raney en 20 mL de metanol bajo atmósfera de hidrógeno (70 psi) a 45°C, se obtienen 1,35 g de producto esperado en forma de cera.

LC-MS : M+H = 243

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,60-3,40 (m, 2H) ; 3,30-3,10 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 1,50 (s, 9H) ; 1,40-1,25 (m, 6H) ; 0,95 (s, 3H) .

35

17.2. 4-Metil-4-[2-(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.3.). A partir de 0,54 g (2,22 mmoles) de 4-(2-amino-etil)-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y de 0,78 g (2,45 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo obtenido en la etapa 9.2., de 580 μ L (3,34 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y de 0,13 g (1,11 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina en 22 mL de 1,2-dicloroetano, se obtienen 0,94 g de producto esperado en forma de cera.

LC-MS : M+H = 425

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 7,40 (s ancho, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,20 (m, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,80 (d, 3H) ; 1,40 (m, 11H) ; 1,25 (m, 4H) ; 0,95 (s, 3H).

17.3. Hidrocloruro de [2-(4-metil-piperidin-4-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 11 (etapa 11.2.). A partir de 0,97 g (2,30 mmoles) de 4-metil-4-[2-(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 17.2. y 5,74 mL (22,97 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano, y después de triturar con éter, se obtienen 0,73 g del producto esperado en forma de un polvo blanco.

PF(°C) : 188-190, LC-MS : M+H = 361

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,50 (s ancho, 1H) ; 7,45 (s ancho, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,00 (m, 6H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,60-1,40 (m, 6H) ; 0,95 (m, 3H).

17.4. {2-[4-Metil-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.5.). A partir de 0,30 g (0,83 mmoles) de

hidrocloruro de [2-(4-metil-piperidin-4-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, de 0,23 g (1,25 mmoles) de 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina y 430 μ L (2,49 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, en disolución en
5 2,77 mL de acetonitrilo, se obtienen 0,29 g de producto esperado en forma de polvo.

PF(°C) : 160-162°C, LC-MS : M+H = 471

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 - 8,60 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ;
6,95 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,95 (m, 2H) ;
10 3,60 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 1,50 (m, 2H) ;
1,40 (m, 4H) ; 1,00 (s, 3H).

Ejemplo 18 (compuesto N°64)

{2-[1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-4-etil-piperidin-4-il]-
15 etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

18.1. 4-(Ciano-etoxicarbonil-metil)-4-etil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 2,00 g (6,79 mmoles) de éster 4-(ciano-etoxicarbonil-metilen)-piperidina-1-carboxilato de
20 terc-butilo (WO 2006/001752) en 33 mL de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota y a -5°C bajo argón, 4,53 mL (13,59 mmoles) de una disolución 3M en éter de bromuro de etilo magnesio. El medio de reacción se agita a temperatura
25 ambiente durante 12 horas. Se añade acetato de etilo y el medio se enfría con un baño de hielo/agua y se añade una disolución saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa
30 saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. El resto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de ciclohexano y de acetato de etilo y se obtienen 1,63 g de producto puro en forma de polvo blanco.

35 LC-MS : M+H = 325

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 4,25 (s, 1H) ; 4,20 (q, 2H) ; 3,50-3,15 (t, 4H) ; 1,60 (q, 2H) ; 2,50-1,55 (t, 2H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,20 (t, 3H) ; 0,85 (t, 3H).

87

18.2. 4-Cianometil-4-etil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 1,30 g (4,01 mmoles) de 4-(ciano-
5 etoxicarbonil-metil)-4-etil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa precedente, en 14 mL de dimetilsulfóxido, se añaden 0,09 g (1,60 mmoles) de cloruro de sodio y 0,14 g (8,01 mmoles) de agua. El medio de reacción se agita a 150°C durante 1 hora. Se añade éter dietílico y
10 agua. Se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con éter dietílico, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. El resto se cromatografía en gel de sílice
15 eluyendo con una mezcla 95/5 de ciclohexano y de acetato de etilo y se obtienen 0,96 g de producto puro en forma de cera.

LC-MS : M+H = 253

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,30 (t, 4H) ; 2,60 (s, 2H) ; 1,45 (q, 2H) ; 1,40 (t, 4H) ; 1,35 (s, 9H) ; 0,80 (t, 3H).

20

18.3. 4-(2-Amino-etil)-4-etil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.2.). A partir de 0,96 g (3,83 mmoles) de
25 4-cianometil-4-etil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y de 1,12 g (19,15 mmoles) de Níquel de Raney en 50 mL de metanol bajo atmósfera de hidrógeno (70 psi) a 50°C y después de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al
30 28%, se obtienen 0,71 g de producto esperado en forma de cera.

LC-MS : M+H = 257

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,30 (m, 4H) ; 2,50 (m, 2H) ; 1,35 (t, 2H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,30 (q, 2H) ; 1,25 (m, 4H) ; 0,80 (t, 3H).

35

18.4. 4-Etil-4-[2-(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de

terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.3.). A partir de 0,71 g (2,78 mmoles) de 4-(2-amino-etil)-4-etil-piperidina-1-carboxilato de
5 terc-butilo y de 0,98 g (3,06 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo obtenido en la etapa 9.1., de 730 μ L (4,17 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y de 0,17 g (1,39 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina en 27 mL de 1,2-dicloroetano, se
10 obtienen 0,94 g de producto esperado en forma de polvo.

LC-MS : M+H = 439

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,70 (d, 1H) ; 7,40 (t, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,30 (q, 2H); 3,25 (m, 4H); 2,80 (d, 3H); 1,50-1,20 (m, 8H); 1,10 (s, 9H) ; 0,80 (t, 3H).

15

18.5. Hidrocloruro de [2-(4-etil-piperidin-4-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 11 (etapa 11.2.). A partir de 0,94 g (2,14 mmoles) de 4-etil-
20 4-[2-(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxycarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 18.4., de 2,68 mL (10,72 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano, y después de triturar en éter, se obtienen 0,76 g del producto esperado en forma de un
25 polvo blanco.

PF($^{\circ}\text{C}$) : 222-224, LC-MS : M+H = 339

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 2H) ; 7,40 (t, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 2,95 (m, 6H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,55 (q, 2H) ; 1,45 (t, 2H) ; 1,35 (m, 4H) ; 0,80 (t, 3H).

30

18.6. {2-[1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-4-etil-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.5.). A partir de 0,30 g (0,89 mmoles) de
35 hidrocloruro de [2-(4-etil-piperidin-4-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, de 0,26 g (1,33 mmoles) de 2,6-dicloro-quinoxalina y 460 μ L (2,66 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en disolución en 3 mL de

acetonitrilo, se obtienen 0,29 g de producto esperado en forma de polvo amarillo.

PF(°C) : 158-160°C, LC-MS : M+H = 501

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H) ; 8,70 (m, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,90-3,60 (m, 4H) ; 3,00 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,50 - 1,30 (m, 8H) ; 0,80 (t, 3H).

Ejemplo 19 (compuesto N°65)

10 {2-[1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-4-isobutil-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

19.1. 4-(Ciano-etoxicarbonil-metil)-4-isobutil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 18 (etapa 18.1.). A partir de 5,00 g (16,99 mmoles) de 4-(ciano-etoxicarbonil-metilen)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo éster (WO2006/001752) en 56 mL de tetrahidrofurano, y de 16,99 mL (33,97 mmoles) de una
20 disolución 2M en éter de bromuro de isobutilo magnesio, se obtienen 1,46 g de producto puro en forma de cera.

LC-MS : M+H = 353

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 4,25 (q, 2H) ; 3,80 (s, 1H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,30 (m, 2H) ; 1,75 (m, 5H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,30 (t, 3H) ; 0,90 (d, 6H).

19.2. 4-Cianometil-4-isobutil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 18 (etapa 18.2.). A partir de 1,46 g (4,16 mmoles) de 4-(ciano-etoxicarbonil-metil)-4-isobutil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa precedente, en 14 mL de dimetilsulfóxido, de 0,097 g (1,66 mmoles) de cloruro de sodio y de 0,15 g (8,31 mmoles) de agua, se
35 obtienen 1,10 g de producto puro en forma de cera.

LC-MS : M+H = 281

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,50-3,30 (m, 4H) ; 2,45 (m, 2H) ; 2,40 (s, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,60 (m, 3H) ; 1,40 (s, 9H) ;

0,90 (d, 6H).

19.3. 4-(2-Amino-etil)-4-isobutil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.2.). A partir de 1,10 g (3,95 mmoles) de 4-cianometil-4-isobutil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y de 1,16 g (19,75 mmoles) de Níquel de Raney en 13 mL de metanol bajo atmósfera de hidrógeno (70 psi) a 45°C y después
10 de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 96/4/0,4 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 0,50 g de producto esperado en forma de aceite.

LC-MS : M+H = 285

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,50-3,30 (m, 4H); 2,45 (m, 2H) ; 1,70 (m, 1H) ; 1,60 (m, 4H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,35 (m, 4H) ; 1,25 (m, 2H) ; 0,90 (d, 6H).

19.4. 4-Isobutil-4-[2-(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de
20 terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.3.). A partir de 0,49 g (1,73 mmoles) de 4-(2-amino-etil)-4-isobutil-piperidina-1-carboxilato de
25 terc-butilo, de 0,61 g (1,91 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo obtenido en la etapa 9.2., de 450 µL (2,60 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y de 0,10 g (0,87 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina en 17 mL de 1,2-dicloroetano, se
30 obtienen 0,73 g de producto esperado en forma de cera.

LC-MS : M+H = 467

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 3,40-3,15 (m, 4H); 3,00 (m, 2H) ; 2,80 (d, 3H); 1,70 (m, 1H) ; 1,50 (m, 2H); 1,40 (s,
35 9H) ; 1,30 (m, 4H) ; 1,20 (m, 2H); 0,90 (d, 6H).

19.5. [2-(4-Isobutil-piperidin-4-il)-etil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

91

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 11 (etapa 11.2.). A partir de 0,71 g (1,53 mmoles) de 4-etil-4-[2-(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-isobutil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 19.4., de 3,83 mL (15,30 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano, y después de triturar en éter, se obtienen 0,60 g del producto esperado en forma de aceite.

LC-MS : M+H = 367

10 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,50 (s ancho, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,00 (m, 6H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,70 (m, 1H) ; 1,50 (m, 6H) ; 1,30 (m, 2H) ; 0,90 (d, 6H).

15 19.6. {2-[1-(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-4-isobutil-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.5.). A partir de 0,30 g (0,74 mmoles) de hidrocloreuro de [2-(4-etil-piperidin-4-il)-isobutil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo obtenido en la etapa precedente, de 0,22 g (1,12 mmoles) de 2,6-dicloro-quinoxalina y 390 µL (2,23 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en disolución en 2,50 mL de acetonitrilo, se obtienen 0,29 g de producto esperado en forma de polvo amarillo.

25 PF(°C) : 144-146°C, LC-MS : M+H = 530

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H) ; 8,70 (m, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,70 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,80 (m, 1H) ; 1,60-1,40 (m, 6H) ; 1,30 (m, 2H) ; 0,90 (d, 6H).

Ejemplo 20 (compuesto N°62)

35 {2-[4-Hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

20.1. 4-Etoxicarbonilmetil-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo

A una disolución de 5,00 g (56,75 mmoles) de acetato de etilo en 140 mL de dietil éter, se añaden lentamente y a -78°C bajo argón, 28,38 mL (56,75 mmoles) de una disolución de diisopropilamiduro de litio (2N). Después de 30 minutos de
5 agitación, se añaden gota a gota y a -78°C bajo argón, 12,57 g (53,91 mmoles) de 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo en disolución en 140 mL de dietil éter. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se
10 añade acetato de etilo y el medio se enfría con un baño de hielo/agua y se añade una disolución saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan
15 sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. El resto se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 85/15 de ciclohexano y de acetato de etilo y se obtienen 13,00 g de producto puro en forma de aceite.

LC-MS : M+H = 322

20 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,50-7,30 (m, 5H); 5,10 (s, 2H) ; 4,70 (s, 1H) ; 4,10 (q, 2H) ; 3,70 (m, 2H) ; 3,20 (s ancho, 2H) ; 2,40 (s, 2H) ; 1,60 (m, 4H) ; 1,20 (t, 3H).

20.2. Hidrobromuro de (4-Hidroxi-piperidin-4-il)-acetato de
25 etilo

A una disolución de 2,00g (6,22 mmoles) de 4-etoxicarbonilmetil-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo, obtenido en la etapa precedente, en 31 mL de diclorometano, enfriada con un baño de hielo/agua, se añaden
30 lentamente 5,46 mL (31,12 mmoles) de una disolución de ácido bromhídrico 5,7N en ácido acético. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 50 mL de tolueno y se evapora a sequedad. El resto se tritura en éter. Después de filtrar sobre fritas, se obtienen 1,50 g del
35 producto en forma de hidrobromuro.

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,45 (s ancho, 2H) ; 4,10 (q, 2H) ; 3,40 (s ancho, 1H) ; 3,10 (m, 4H) ; 2,40 (m, 2H); 1,80 (m, 4H) ; 1,20 (t, 3H).

20.3. [4-Hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-acetato de etilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.5.). A partir de 1,21 g (4,51 mmoles) de hidrobromuro de (4-hidroxi-piperidin-4-il)-acetato de etilo, obtenido en la etapa precedente, de 0,90 g (4,96 mmoles) de 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina y de 1,65 mL (9,48 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en disolución en 10 mL de acetonitrilo, y después de purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1/0,1 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 1,33 g de producto esperado en forma de cera.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,40 (d, 1H) ; 6,60 (d, 2H) ; 4,45 (m, 2H) ; 4,10 (q, 2H) ; 3,65 (s ancho, 1H) ; 3,40-3,20 (m, 2H) ; 2,40 (s, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,60-1,30 (m, 2H) ; 1,20 (t, 3H).

20.4. 4-(2-Hidroxi-etil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ol

A una disolución de 1,30 g de [4-hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-acetato de etilo, obtenido en la etapa precedente, en 39 mL de tetrahidrofurano, se añaden por partes y a -10°C, 0,15 g de hidruro de litio y de aluminio. Se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfría el medio de reacción a aproximadamente 0°C y se añaden lentamente 15 mL de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M). Se deja con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade en pequeñas partes sulfato de sodio húmedo. Se separan las sales por filtración sobre celite y se deja decantar. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto así obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3/0,3 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%. Se obtienen 0,64 g de producto esperado en forma de cera.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,40 (d, 1H) ; 6,60 (d, 1H) ; 4,45

(m, 2H) ; 4,00 (q, 2H) ; 3,60-3,30 (m, 2H); 3,20 (s ancho, 1H) ; 2,50 (s ancho, 1H) ; 1,80 (m, 4H) ; 1,65-1,40 (m, 2H).

20.5. 4,5,6,7-Tetracloro-2-{2-[4-hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona

5 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A partir de 0,63 g (2,16 mmoles) de 4-(2-hidroxi-etil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ol, obtenido en la etapa precedente, de 0,62 g 10 (2,38 mmoles) de trifenilfosfina, de 0,69 g (2,38 mmoles) de 4,5,6,7-tetracloro-isoindol-1,3-diona y de una disolución de 0,41 g (2,38 mmoles) de dietilazodicarboxilato (DEAD) en 10 mL de tetrahidrofurano, se obtienen 0,38 g del producto esperado.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,40 (d, 1H) ; 6,70 (d, 1H) ; 4,50 (m, 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,60-3,30 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,70-1,40 (m, 4H).

20.6. 4-(2-Amino-etil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ol

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.4.). A partir de 0,38 g (0,68 mmoles) de 4,5,6,7-tetracloro-2-{2-[4-hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona), 25 obtenida en la etapa precedente y disuelta en una mezcla acetonitrilo/tetrahidrofurano/agua (2/1/1) y de 0,18 g (3,06 mmoles) de etilen diamina en 4,50 mL de etanol y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 30 28%, se obtienen 0,15 g de producto esperado en forma de cera.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,40 (d, 1H) ; 6,60 (d, 1H) ; 4,50 (m, 2H) ; 3,50-3,20 (m, 2H); 3,20 (m, 2H) ; 2,90-2,60 (s ancho, 2H) ; 1,70 (m, 2H); 1,50-1,30 (m, 4H).

35

20.7. {2-[4-Hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

95

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.3.). A partir de 0,13 g (0,45 mmoles) de 4-(2-amino-etil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ol, obtenido en la etapa precedente, de 0,187 g (0,58 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 9.1., de 200 μ L (1,12 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y de 0,027 g (0,22 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina en 2,20 mL de 1,2-dicloroetano, se obtienen 0,165 g de producto esperado en forma de polvo.

PF(°C) : 138-140°C, LC-MS : M+H = 473

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 2H) ; 7,35 (t, 1H) ; 6,95 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,50 (s, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,90 (m, 4H) ; 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 21 (compuesto N°29)

{2-[1-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-piperidin-4-il]-etil}-
carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

20

21.1. {2-[1-(4-Bromo-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de terc-butilo

Bajo atmósfera inerte, se introducen 6,19 g (21,90 mmoles) de 1-bromo-4-yodo-benceno, 5,00 g (21,90 mmoles) de (2-piperidin-4-il-etil)-carbamato de terc-butilo, 9,98 g (60,66 mmoles) de carbonato de cesio y 0,54 g (0,88 mmoles) de BINAP (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) en suspensión en 100 mL de tolueno. Se añaden 0,098 g (0,44 mmoles) de diacetato de paladio. Se lleva la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas. Se añaden 0,045 g (0,20 mmoles) de diacetato de paladio y 0,25 g (0,40 mmoles) de BINAP y se deja agitar a reflujo durante 12 horas. Se deja enfriar el medio de reacción y se añade acetato de etilo y agua. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice

eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28% y se obtienen 1,66 g de producto esperado en forma de sólido blanco.

PF(°C) : 120-122°C, LC-MS : M+H = 384

5 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,30 (d, 2H); 6,90 (d, 2H); 6,70 (s ancho, 1H) ; 3,70 (m, 2H) ; 2,95 (m, 2H); 2,60 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H); 1,40 (s, 9H) ; 1,35 (m, 3H) ; 1,20 (m, 2H).

21.2. {2-[1-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-piperidin-4-il]-etil}-
10 carbamato de *terc*-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 10 (etapa 10.5.). A partir de 1,50 g (3,91 mmoles) de {2-[1-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa precedente, de 0,66 g
15 (4,70 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, de 3,82 g (11,74 mmoles) de carbonato de cesio en 40 mL de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y de agua y de 0,32 g (0,39 mmoles) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂, y después de purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de
20 diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 1,23 g de producto esperado en forma de sólido blanco.

PF(°C) : 173-175°C, LC-MS : M+H = 399

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,60 (m, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,95 (d, 2H); 6,75 (s ancho, 1H) ; 3,70 (m, 2H) ; 2,95
25 (m, 2H); 2,70 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H); 1,40 (s, 9H) ; 1,35 (m, 3H) ; 1,20 (m, 2H).

21.3. 2-[1-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-piperidin-4-il]-etilamina
Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo
30 14 (etapa 14.3.). A partir de 1,10 g (2,76 mmoles) de {2-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa precedente, de 2,11 mL (25,09 mmoles) de ácido trifluoroacético en 20 mL de diclorometano y después de basificar con un tratamiento con
35 sosa al 35%, extraer con diclorometano, secar sobre sulfato de sodio y evaporar a sequedad, se obtienen 0,74 g de producto esperado en forma de un sólido amorfo de color naranja.

67

LC-MS : M+H = 299

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,60 (m, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,00 (d, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,85 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 1H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,25 (m, 2H).

5

21.4. {2-[1-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-piperidin-4-il]-etil}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.3.). A partir de 0,27 g (0,90 mmoles) de 2-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-piperidin-4-il]-etilamina, obtenida en la etapa precedente, de 0,29 g (0,90 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo obtenido en la etapa 9.1., de 320 µL (1,81 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 10 mL de 1,2-dicloroetano y después de triturar en éter, se obtienen 0,26 g de producto esperado en forma de polvo blanco.

15

PF(°C) : 212-215°C, LC-MS : M+H = 481

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,70 (s ancho, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,50 (m, 2H); 7,45 (s ancho, 1H) ; 7,25 (m, 2H); 7,00 (m, 2H) ; 6,90 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 3,75 (m, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,70 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H); 1,45 (m, 3H) ; 1,25 (m, 2H).

20

Ejemplo 22 (compuesto N°79)

25 (+/-)-[1-(4-Cloro-ftalacin-1-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

22.1 (+/-)-3-[(3-Metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

30

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.6.). A partir de 2,00 g (9,99 mmoles) de (+/-)-1-boc-3-(aminometil) pirrolidina (comercial), 3,52 g (10,98 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo obtenido en la etapa 9.2., de 2,61 mL (14,98 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,61 g (4,99 mmoles) de dimetilaminopiridina en 100 mL de 1,2-dicloroetano y después de purificar por cromatografía en

35

gel de sílice eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 1,32 g de producto esperado en forma de cera.

LC-MS : M+H = 383

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (sl, 1H); 7,00 (sl, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,25 (s, 2H) ; 3,40 (m, 3H) ; 3,00 (m, 3H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (m, 1H) ; 1,90 (m, 1H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (s, 9H) .

10 22.2 (+/-)-Hidrocloruro de pirrolidin-3-ilmetil-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 11 (etapa 11.2.). A partir de 1,30 g (3,40 mmoles) de 3-[(3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-

15 metil]-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, 4,25 mL de ácido clorhídrico en disolución 4N en dioxano y después de triturar en éter dietílico, se obtienen 0,82 g de un polvo blanco.

PF(°C) : 187-189°C, LC-MS : M+H = 283

20 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (sl, 1H); 8,00 (m, 2H) ; 6,80 (m, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 3,60 (m, 1H); 3,45 (m, 1H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,10 (m, 1H) ; 2,90 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 1,70 (m, 1H) .

25 22.3 (+/-)-[1-(4-Cloro-ftalacin-1-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.5.). A partir de 0,19 g (0,60 mmoles) de hidrocloruro de pirrolidin-3-ilmetil-carbamato de

30 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, 0,17 g (0,89 mmoles) de 1,4-dicloro-ftalacina y 0,21 mL (0,15 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina (15 min, 150°C) y después de purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y
35 de amoniaco al 28%, se obtienen 0,09 g de producto esperado en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 159-161°C, LC-MS : M+H = 445

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (m, 1H) ; 8,40 (m, 1H) ; 8,15 (m,

1H); 8,05 (m, 2H) ; 7,80 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,25 (s, 2H)
; 3,65 (m, 1H); 3,50 (m, 2H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,20 (m, 2H) ;
2,80 (m, 4H) ; 2,05 (m, 1H); 1,70 (m, 1H).

5 **Ejemplo 23 (compuesto N°82)**

**{2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-etil}-
carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo**

23.1 {2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-
10 etil}-carbamato de *terc*-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo
14 (etapa 14.4.). A partir de 3,00 g (12,57 mmoles) de
(2-azetidin-3-il-etil)-carbamato de *terc*-butilo (comercial),
de 3,00 g (16,47 mmoles) de 2-cloro-4-trifluorometil-
15 pirimidina y 7,73 mL (44,35 mmoles), se obtienen 4,00 g de
producto en forma de polvo naranja después de purificar por
cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de
100/0/0 a 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y de amoniaco
al 28%.

20 PF(°C) : 95-97°C

23.2 2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-
etilamina

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo
25 11 (etapa 11.2.). A partir de 3,67 g (10,60 mmoles) de
{2-[1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-etil}-
carbamato de *terc*-butilo y 10,60 mL (42,38 mmoles) de una
disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano, se obtienen
1,75 g de producto en forma de aceite amarillo después de
30 purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una
mezcla de 100/0/0 a 90/10/1 de diclorometano, de metanol y de
amoniaco al 28%.

LC-MS : M+H = 247

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,50 (d, 1H); 6,80 (d, 1H) ; 4,30 (m,
35 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,75 (m, 2H) ; 1,85 (m,
2H) ; 1,30 (sl, 2H).

23.3 {2-[1-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-

etil}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.6.). A partir de 0,30 g (1,22 mmoles) de 2-[1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-azetidin-3-il]-etilamina, de 5 0,45 g (1,46 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo descrito en el ejemplo 8 (etapa 8.3.), de 0,53 mL (3,05 mmoles) de diisopropiletilamina y de 0,07 g (0,61 mmoles) de dimetilaminopiridina, se obtienen 0,41 g de producto en forma 10 de polvo blanco después de purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%.

PF(°C) : 163-165°C, LC-MS : M+H = 415

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,65 (d, 1H) ; 8,15 (sl, 1H); 7,85 15 (sl, 1H); 7,50 (tl, 1H); 7,05 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,20 (s, 2H) ; 3,70 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,75 (m, 1H); 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 24 (compuesto N°84)

20 (-)-[1-(4-Cloro-pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se separaron 0,32 g de (+/-)-[1-(4-cloro-pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo por cromatografía preparativa quiral HPLC 25 (Chiralpak AD₂₀μm 50x220 mm) eluyendo con una mezcla propanol/n-heptano en las proporciones 25/75 para proporcionar 0,070 g de producto obtenido en forma de base.
t_R : 45 min.

PF(°C) : 114,4-118,3°C, LC-MS : M+H = 429

30 [α]^{20°C} - 9,88 (c = 0,333, DMSO, 589nm)

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (sl, 1H); 8,60 (sl, 1H); 8,05 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,25 (s, 2H) ; 3,45 (m, 2H); 3,30 (m, 3H) ; 3,10 (m, 1H) ; 2,80 (m, 3H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,00 (m, 1H); 1,70 (m, 1H).

35

Ejemplo 25 (compuesto N°85)

(+)-[1-(4-Cloro-pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se separaron 0,32 g de (+/-)-[1-(4-cloro-pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo por cromatografía preparativa quiral HPLC (Chiralpak AD₂₀µm 50x220 mm) eluyendo con una mezcla
 5 propanol/n-heptano en las proporciones 25/75 para proporcionar 0,090 g de producto obtenido en forma de base.
 t_R : 52 min.

PF(°C) : 114,4-118,3°C, LC-MS : M+H = 429

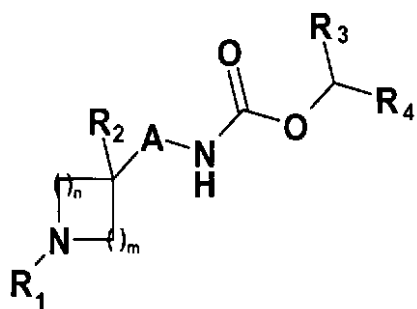
$[\alpha]^{20^\circ\text{C}} + 9,55 (c = 0,222, \text{DMSO}, 589\text{nm})$

10 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (sl, 1H); 8,60 (sl, 1H); 8,05 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,25 (s, 2H) ; 3,45 (m, 2H); 3,30 (m, 3H) ; 3,10 (m, 1H) ; 2,80 (m, 3H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,00 (m, 1H); 1,70 (m, 1H).

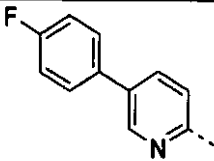
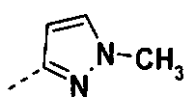
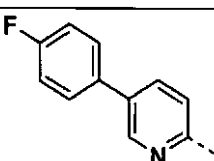
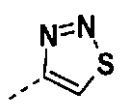
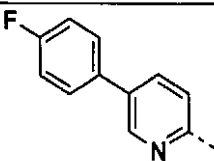
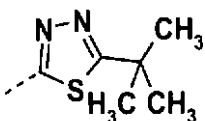
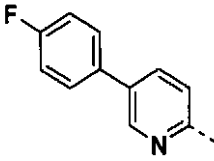
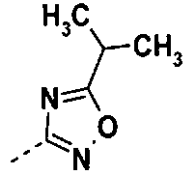
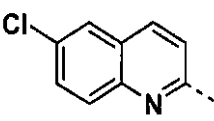
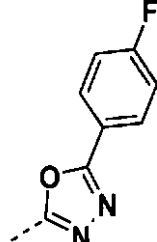
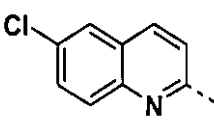
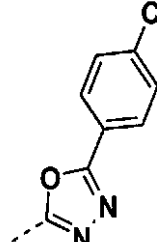
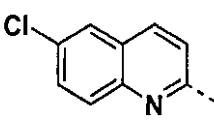
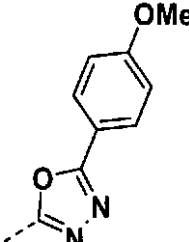
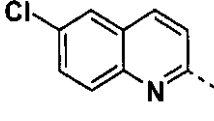
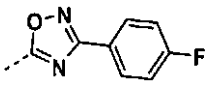
15 La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.
 En esta tabla :

- todos los compuestos están en forma de base ;
- la columna « PF (°C) » muestra los puntos de fusión de los
 20 productos en grados Celsius (°C) ;
- el término « Rot. » indica la propiedad levógira o dextrógira del compuesto.
- El enlace punteado « ---- » representa el enlace que une el sustituyente al resto de la molécula.

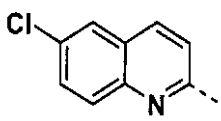
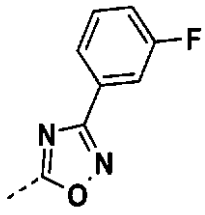
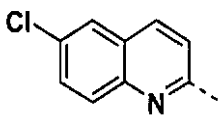
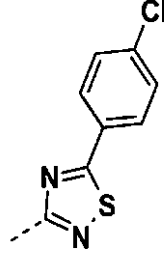
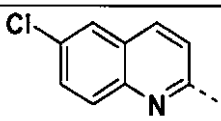
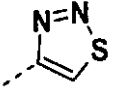
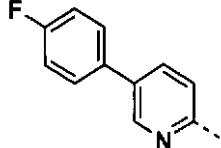
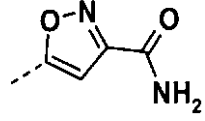
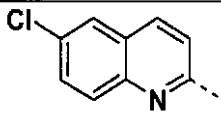
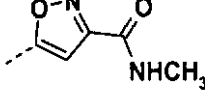
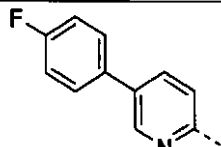
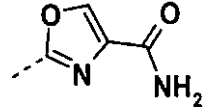
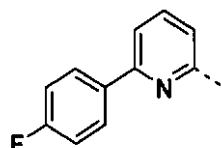
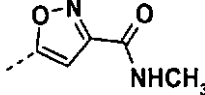
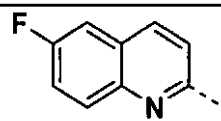
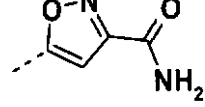
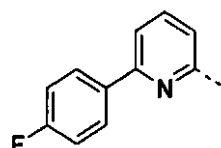
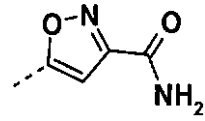
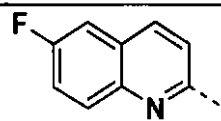
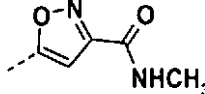
Tabla 1



| N.
o. | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|----------|----------------|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| 1. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 220-222°C |
| 2. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 122-124°C |
| 3. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 139-140°C |
| 4. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 134-136°C |
| 5. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 110-112°C |
| 6. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 110-112°C |
| 7. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 96-98°C |

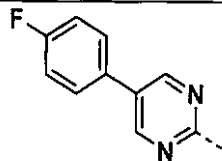
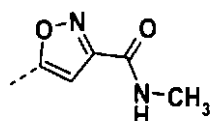
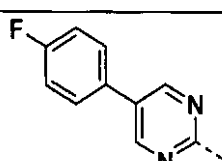
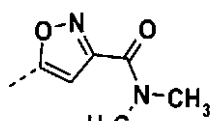
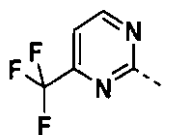
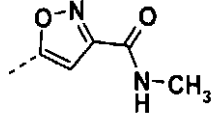
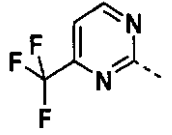
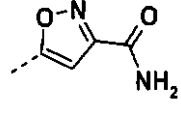
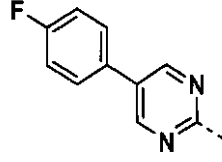
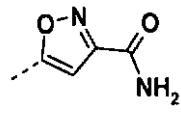
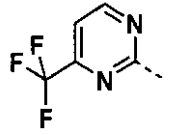
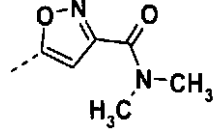
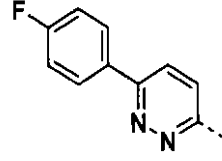
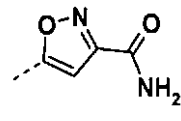
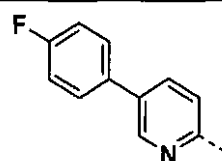
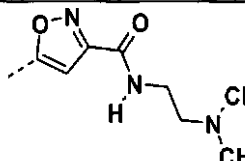
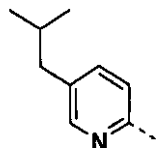
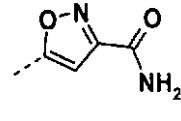
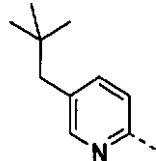
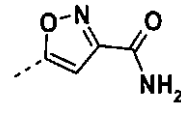
| N _o | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|----------------|---|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|---|-----------|
| 8. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 154-156°C |
| 9. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 139-141°C |
| 10. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 139-140°C |
| 11. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 112-113°C |
| 12. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 169-170°C |
| 13. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 152-153°C |
| 14. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 154-156°C |
| 15. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 160-162°C |

101

| N.º | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|-----|---|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|---|-----------------|
| 16. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 134-136°C |
| 17. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 191-193°C |
| 18. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 146-148°C |
| 19. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 202-204°C |
| 20. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 200-202°C |
| 21. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 206-208°C |
| 22. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 155,5 – 157,5°C |
| 23. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 200-202°C |
| 24. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 172 – 174°C |
| 25. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 180-182°C |

105

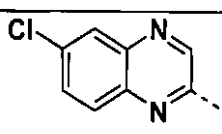
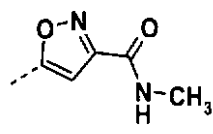
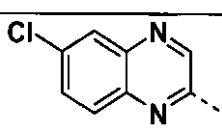
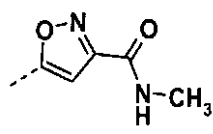
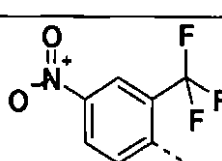
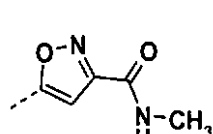
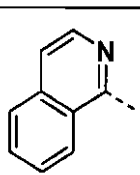
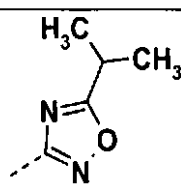
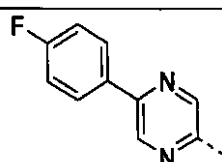
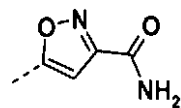
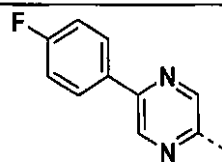
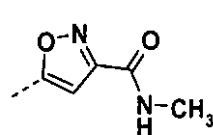
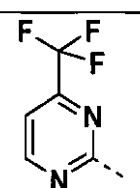
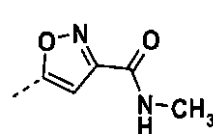
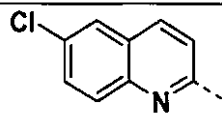
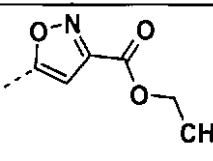
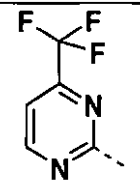
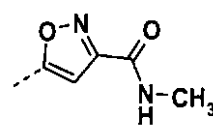
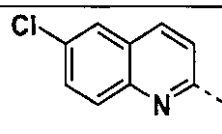
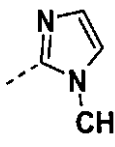
| N _o | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|----------------|----------------|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| 26. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 191-193°C |
| 27. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 81 - 83°C |
| 28. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 172-176°C |
| 29. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 212-215°C |
| 30. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 149-151°C |
| 31. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 114-116°C |
| 32. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 150-152°C |
| 33. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 165-167°C |
| 34. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 100-102°C |

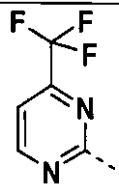
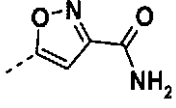
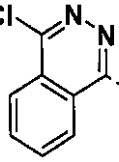
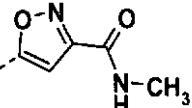
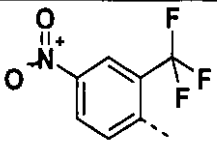
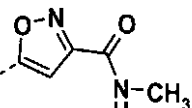
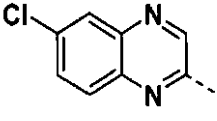
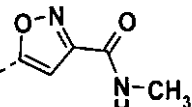
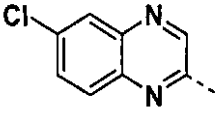
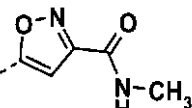
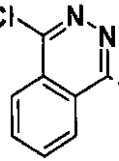
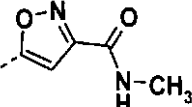
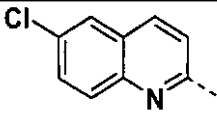
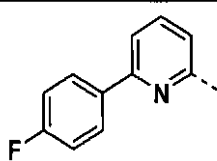
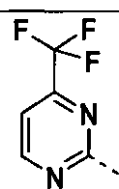
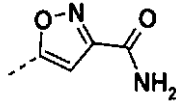
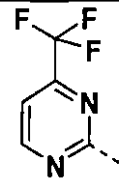
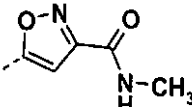
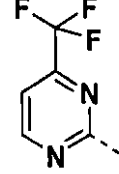
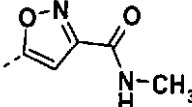
| N _o | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|----------------|---|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|---|-----------|
| 35. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 209-211°C |
| 36. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 147-149°C |
| 37. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 164-166°C |
| 38. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 165-167°C |
| 39. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 209-211°C |
| 40. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 100-102°C |
| 41. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 198-200°C |
| 42. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 143-145°C |
| 43. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 168-170°C |
| 44. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 173-175°C |

(07)

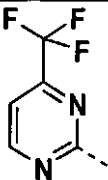
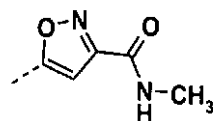
| N _o | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|----------------|----------------|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| 45. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 179-181°C |
| 46. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 180-182°C |
| 47. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 177-179°C |
| 48. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 179-181°C |
| 49. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 175-177°C |
| 50. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 206-208°C |
| 51. | | 2 | 2 | CH ₂ | F | H | | 136-138°C |
| 52. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₃ | H | H | | 72-74°C |
| 53. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H | | 180-182°C |

| N _o | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|----------------|----------------|---|---|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| 54. | | 2 | 2 | CH ₂ | H | H | | 136-138°C |
| 55. | | 2 | 2 | CH ₂ | H | H | | 104-106°C |
| 56. | | 2 | 2 | CH ₂ | F | H | | 132-134°C |
| 57. | | 2 | 2 | CH ₂ | F | H | | 187-189°C |
| 58. | | 2 | 2 | CH ₂ | H | H | | Cera |
| 59. | | 2 | 2 | CH ₂ | H | H | | 139-141°C. |
| 60. | | 1 | 1 | (CH ₂) ₂ | N(CH ₃) ₂ | H | | 154-156°C |
| 61. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | -CH ₂ CH ₃ | H | | 152-154°C |
| 62. | | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | OH | H | | 138-140°C |
| 63. | | 1 | 1 | (CH ₂) ₂ | N(CH ₃) ₂ | CF ₃ | | 168-170°C
Rot. (+/-) |

| N° | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|-----|---|---|---|---------------------------------|---|-----------------|---|-------------------------|
| 64. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | -CH ₂ CH ₃ | H |  | 158-160°C |
| 65. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | H |  | 144-146°C |
| 66. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | H |  | 145-147°C |
| 67. |  | 2 | 2 | CH ₂ | H | H |  | 95-97°C |
| 68. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 187-189°C |
| 69. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 181,5-183,5°C |
| 70. |  | 2 | 2 | enlace | H | H |  | 197-199°C |
| 71. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 117-119°C |
| 72. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | CH ₃ | H |  | 160-162°C |
| 73. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H | CF ₃ |  | 196-198°C
Rot. (+/-) |

| N° | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|-----|---|---|---|---------------------------------|-----------------|---|---|-------------------------------|
| 74. |  | 2 | 3 | enlace | H | H |  | 171-173°C
Rot. (+/-) |
| 75. |  | 2 | 2 | enlace | H | H |  | 208-210°C |
| 76. |  | 2 | 2 | enlace | H | H |  | 156-158°C |
| 77. |  | 2 | 2 | enlace | H | H |  | 232-234°C |
| 78. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | CH ₃ | H |  | 167-169°C |
| 79. |  | 2 | 1 | CH ₂ | H | H |  | 159-161°C.
Rot. (+/-) |
| 80. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H |  |  | 97-99°C
Rot. (+/-) |
| 81. |  | 2 | 2 | (CH ₂) ₂ | H |  |  | 101-103°C
Rot. (+/-) |
| 82. |  | 1 | 1 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 163-165°C |
| 83. |  | 1 | 1 | (CH ₂) ₂ | H | H |  | 155-157°C |
| 84. |  | 2 | 1 | CH ₂ | H | H |  | 114,4-
118,3°C
Rot. (-) |

111

| N° | R ₁ | m | n | A | R ₂ | R ₃ | R ₄ | PF (°C) |
|-----|---|---|---|-----------------|----------------|----------------|---|---------------------------|
| 85. |  | 2 | 1 | CH ₂ | H | H |  | 114,4-118,3°C
Rot. (+) |

La tabla 2 siguiente proporciona los resultados de los análisis por RMN ¹H, así como los resultados de los análisis por LC-MS para los compuestos de la tabla 1. En esta tabla, 5 la columna TR indica el tiempo de retención.

Tabla 2

| N° | RMN ¹ H | LC-MS | | |
|----|--|-------|------|--------|
| | | M+H | TR | Método |
| 1 | (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (s ancho, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,85 (s ancho, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,50 (q, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H); 7,30 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H); 1,80 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 458 | 0,79 | A |
| 2 | (DMSO) δ (ppm) : 8,0 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,50 (q, 2H) ; 7,40 (t ancho, 1H); 7,30 (d, 1H) ; 5,15 (s, 2H); 4,55 (d ancho, 2H); 4,10 (s, 3H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H); 1,80 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 429 | 0,75 | A |
| 3 | (DMSO) δ (ppm) : 8,0 (d, 1H) ; 7,90 (d, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,60 (q, 2H); 7,50 (q, 2H); 7,40 (t ancho, 1H); 7,25 (d, 1H) ; 7,10 (s, 1H); 5,2 (s, 2H); 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,85 (t ancho, 2H); 1,80 (d, ancho, 2H); 1,65 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 525 | 1,12 | A |
| 4 | (DMSO) δ (ppm) : 8,05 (m, 3H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,75 (m, 3H) ; 7,50 (q, 2H) ; 7,25 (d, 1H); 5,4 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H); 3,15 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H); 1,80 (d ancho, 2H); 1,65 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 526 | 5.87 | B |
| 5 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,7 (dd, 2H) ; 7,65 (t ancho, 1H); 7,30 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H); 4,35 (d, ancho, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,85 (t ancho, 2H); 2,75 (q, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,45 (m, 2H); 1,25 (t, 3H) ; 1,15 (m, 2H). | 454 | 0,93 | A |
| 6 | (DMSO) δ (ppm) : 8,0 (d, 1H) ; 7,75 (m, 3H) ; 7,55 (m, 5H) ; 7,30 (m, 2H); 5,0 (s, 2H) ; 4,55 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H); 2,5 (s, 3H) ; 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 505 | 1,04 | A |
| 7 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,65 (dd, 2H) ; 7,55 (t ancho, 1H); 7,25 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H); 4,30 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 3H); 2,80 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,25 (d, 6H) ; 1,15 (m, 2H). | 468 | 0,98 | A |

| N° | RMN ¹ H | LC-MS | | |
|----|---|-------|------|--------|
| | | M+H | TR | Método |
| 8 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,65 (m, 3H) ; 7,25 (t, 2H) ; 7,15 (t ancho, 1H); 6,90 (d, 1H) ; 6,2 (s, 1H) ; 4,95 (s, 2H) ; 4,30 (d ancho, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,05 (m, 2H) ; 2,80 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 438 | 0,85 | A |
| 9 | (DMSO) δ (ppm) : 9,15 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,7 (dd, 2H); 7,40 (t ancho, 1H); 7,25 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 5,5 (s, 2H) ; 4,35 (d ancho, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,85 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,55 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 442 | 0,87 | A |
| 10 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H); 7,70 (dd, 2H) ; 7,50 (t ancho, 1H); 7,30 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 5,40 (s, 2H); 4,35 (d, ancho, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,45 (m, 1H) ; 1,15 (m, 2H). | 498 | 0,99 | A |
| 11 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H); 7,65 (dd, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H); 7,25 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 5,15 (s, 2H); 4,30 (d ancho, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,30 (d, 6H) ; 1,10 (m, 2H). | 468 | 0,97 | A |
| 12 | (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (dd, 2H); 8,0 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,60-7,40 (m, 5H); 7,25 (d, 1H); 5,30 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H); 1,80 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 510 | 0,97 | A |
| 13 | (DMSO) δ (ppm) : 8,05 (m, 3H) ; 7,80 (d, 1H); 7,70 (d, 2H) ; 7,65-7,45 (m, 3H); 7,25 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H); 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,85 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 526 | 1,02 | A |
| 14 | (DMSO) δ (ppm) : 8,0 (d, 1H) ; 7,95 (d, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,55 (t ancho, 1H); 7,50 (q, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 7,15 (d, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H); 3,85 (s, 3H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H); 1,80 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 522 | 0,95 | A |
| 15 | (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (dd, 2H) ; 7,95 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,65 (t ancho, 1H); 7,50 (q, 2H); 7,4 (t, 2H) ; 7,25 (d, 1H) ; 5,40 (s, 2H); 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,85 (t ancho, 2H); 1,75 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 510 | 1,06 | A |
| 16 | (DMSO) δ (ppm) : 8,0 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,75 (dd, 1H) ; 7,65 (m, 2H); 7,50 (q, 2H); 7,45 (m, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 5,40 (s, 2H); 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,85 (t ancho, 2H); 1,80 (d, ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 510 | 1,06 | A |
| 17 | (DMSO) δ (ppm) : 8,05 (d, 2H); 8,0 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,50 (q, 2H); 7,45 (t ancho, 1H); 7,25 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H); 4,50 (d ancho, 2H); 3,15 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H); 1,80 (d, ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 542 | 1,12 | A |
| 18 | (DMSO) δ (ppm) : 9,15 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 7,50 (q, 2H) ; 7,35 (t ancho, 1H); 7,25 (d, 1H); 5,50 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H); 1,80 (d ancho, 2H); 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H); 1,15 (m, 2H). | 432 | 0,84 | A |

| N° | RMN ¹ H | LC-MS | | |
|----|---|-------|------|--------|
| | | M+H | TR | Método |
| 19 | (DMSO) δ (ppm) : 8,45 (s, 1H) ; 8,15 (s ancho, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,70 (dd, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,8 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,40 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 468 | 0,82 | A |
| 20 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,55 (q, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H) ; 2,80 (d, 3H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 472 | 0,82 | A |
| 21 | (DMSO) δ (ppm) : 8,60 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (dd, 1H) ; 7,65 (m, 3H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,25 (t, 2H) ; 6,85 (d, 1H) ; 5,10 (s, 2H) ; 4,30 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,75 (t ancho, 2H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,55 (m, 1H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 468 | 0,8 | A |
| 22 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,05 (dd, 2H) ; 7,60 (dd, 1H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 7,15 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,40 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H) ; 2,80 (d, 3H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 482 | 0,95 | A |
| 23 | (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (s ancho, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,55 (dd, 1H) ; 7,50 (dd, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 442 | 0,73 | A |
| 24 | (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (s ancho, 1H) ; 8,05 (dd, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,60 (dd, 1H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,30 (dd, 2H) ; 7,15 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,40 (d ancho, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 468 | 0,92 | A |
| 25 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,55 (dd, 1H) ; 7,50 (dd, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 456 | 0,75 | A |
| 26 | (DMSO) δ (ppm) : 8,75 (s ancho, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,65 (dd, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,25 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,40 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (t ancho, 2H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 482 | 0,85 | A |
| 27 | (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (dd, 2H) ; 7,60 (dd, 1H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,30 (dd, 2H) ; 7,15 (d, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 6,70 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,40 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 3,05 (s, 3H) ; 3,0 (s, 3H) ; 2,80 (t ancho, 2H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 496 | 0,99 | A |
| 28 | (DMSO) δ (ppm) : 8,50 (s, 1H) ; 8,15 (s ancho, 1H) ; 7,90 (dd, 1H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,70-7,40 (m, 4H) ; 7,15 (m, 1H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,35 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t ancho, 2H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 468 | 0,82 | A |

| N° | RMN ¹ H | LC-MS | | |
|----|---|-------|------|--------|
| | | M+H | TR | Método |
| 29 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s, 1H) ; 7,60 (dd, 2H) ; 7,50 (d, 2H) ; 7,40 (t ancho, 1H) ; 7,25 (t, 2H) ; 7,0 (d, 2H) ; 6,90 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,75 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,75 (d, 3H) ; 2,65 (t ancho, 2H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,45 (m, 3H) ; 1,15 (m, 2H). | 481 | 0,91 | A |
| 30 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,65 (dd, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,70 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,30 (d ancho, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 3,10 (s, 3H) ; 3,05 (s, 3H) ; 2,80 (t ancho, 2H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 496 | 0,89 | A |
| 31 | (DMSO) δ (ppm) : 8,0 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,50 (q, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,70 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,55 (d ancho, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 3,10 (s, 3H) ; 3,05 (s, 3H) ; 2,90 (t ancho, 2H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 486 | 0,86 | A |
| 32 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,150 (dd, 2H) ; 7,45 (t ancho, 1H) ; 7,35 (t, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,45 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t ancho, 2H) ; 2,75 (d, 3H) ; 1,80 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 483 | 1,09 | A |
| 33 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H) ; 8,15 (m, 3H) ; 7,85 (m, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,35 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (m, 2H) ; 4,45 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H). | 469 | 1,06 | A |
| 34 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 8,30 (s, 1H) ; 8,15 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,35 (m, 2H) ; 6,70 (s, 1H) ; 5,25 (m, 2H) ; 4,45 (m, 2H) ; 3,15 - 3,00 (m, 8H) ; 2,90 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H). | 497 | 1,13 | A |
| 35 | (DMSO) δ (ppm) : 8,75 - 8,60 (m, 3H) ; 7,70 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,70 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 2,90 (m, 3H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 483 | 1,13 | A |
| 36 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s, 2H) ; 7,70 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,70 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,70 (m, 2H) ; 3,15 - 3,00 (m, 8H) ; 3,00 - 2,80 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,65 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 497 | 1,16 | A |
| 37 | (DMSO) δ (ppm) : 8,80 - 8,60 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,65 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,95 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 457 | 1,44 | A |
| 38 | (DMSO) δ (ppm) : 8,65 (m, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 6,95 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,65 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,95 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 443 | 1,39 | A |
| 39 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s, 2H) ; 8,15 (m, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 7,70 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,70 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 469 | 1,33 | A |

115

| N° | RMN ¹ H | LC-MS | | |
|----|--|-------|------|--------|
| | | M+H | TR | Método |
| 40 | (DMSO) δ (ppm) : 8,65 (m, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 6,95 (m, 1H) ; 6,70 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,65 (m, 2H) ; 3,20 (m, 5H) ; 3,05 (s, 3H) ; 2,90 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 471 | 1,4 | A |
| 41 | (DMSO) δ (ppm) : 8,25 - 8,00 (m, 3H) ; 7,90 (m, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 7,55 - 7,25 (m, 4H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (m, 2H) ; 4,45 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,95 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,65 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H). | 469 | 0,84 | A |
| 42 | (DMSO) δ (ppm) : 8,60 (m, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,90 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,35 (m, 2H) ; 3,30 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 2,40 (m, 2H) ; 2,10 (s, 6H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 539 | 0,81 | A |
| 43 | (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (m, 1H) ; 7,95 - 7,75 (m, 2H) ; 7,50 - 7,25 (m, 2H) ; 6,75 (m, 2H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,20 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,70 (m, 2H) ; 2,30 (d, 2H) ; 1,85 - 1,65 (m, 3H) ; 1,60 - 1,30 (m, 3H) ; 1,10 (m, 2H) ; 0,85 (m, 6H). | 430 | 0,9 | A |
| 44 | (DMSO) δ (ppm) : 8,00 (m, 1H) ; 7,90 - 7,80 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,30 (m, 1H) ; 6,75 (m, 2H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,20 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,70 (m, 2H) ; 2,35 (s, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,60 - 1,30 (m, 3H) ; 1,10 (m, 2H) ; 0,85 (s, 9H). | 444 | 0,95 | A |
| 45 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 8,15 (s ancho, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,30 (t, 1H) ; 7,10 (d, 1H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,30 (d, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,80 (t, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 1,75 (d, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (q, 2H) ; 1,10 (q, 2H). | 464 | 0,8 | A |
| 46 | (DMSO) δ (ppm) : 8,25 (s, 1H) ; 8,10 (d ancho, 1H) ; 7,70 (m, 2H) ; 7,40 - 7,30 (m, 3H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 4,30 (m, 2H) ; 3,65-3,35 (m, 8H) ; 3,20 - 2,90 (m, 4H) ; 2,85 (s, 3H) ; 1,80 (d, 2H) ; 1,65 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,30 - 1,10 (m, 2H). | 551 | 0,82 | A |
| 47 | (DMSO) δ (ppm) : 8,50 (s, 1H) ; 8,15 (s ancho, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,85 (s ancho, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,35 (d, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t, 2H) ; 1,75 (d, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 534 | 1,03 | A |
| 48 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,70 (s, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50-7,20 (m, 3H) ; 6,85 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,30 (d, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 1,70 (d, 2H) ; 1,55 (m, 1H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 484 | 0,96 | A |
| 49 | (DMSO) δ (ppm) : 8,45 (s, 1H) ; 8,15 (s ancho, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,05 (m, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,75 (m, 2H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,35 (m, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,10 (q, 2H). | 498 | 0,93 | A |
| 50 | (DMSO) δ (ppm) : 8,35 (s, 1H) ; 8,15 (s ancho, 1H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,20 (s, 1H) ; 7,10 (d, 1H) ; 7,00 (d, 1H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,05 (s, 2H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,30 (d, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (t, 2H) ; 1,75 (d, 2H) ; 1,55 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H). | 494 | 0,88 | A |

| N° | RMN ^1H | LC-MS | | |
|----|--|-------|------|--------|
| | | M+H | TR | Método |
| 51 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 5,25 (m, 2H) ; 4,50 - 4,30 (m, 4H) ; 3,40 - 3,15 (m, 4H) ; 1,90 - 1,50 (m, 4H) ; 1,35 (m, 3H). | 476 | 1,36 | A |
| 52 | (DMSO) δ (ppm) : 8,65 (d, 1H) ; 7,60 (d, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; 6,20 (d, 1H) ; 4,90 (m, 2H) ; 4,60 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,05 - 2,80 (m, 4H) ; 1,80 - 1,65 (m, 2H) ; 1,60 - 1,35 (m, 3H) ; 1,20 (m, 2H) ; 1,05 (m, 2H). | 427 | 1,33 | A |
| 53 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s ancho, 1H) ; 8,00 (s ancho, 2H) ; 7,85 (s ancho, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 6,85 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,70 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,25 (m, 2H). | 459 | 0,84 | A |
| 54 | (DMSO) δ (ppm) : 8,90 (s, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 7,65 - 7,50 (m, 3H) ; 5,65 (m, 2H) ; 4,60 (m, 2H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,10 - 2,90 (m, 4H) ; 1,85 - 1,70 (m, 3H) ; 1,35 (d, 6H) ; 1,20 (m, 2H). | 445 | 1,31 | A |
| 55 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 1H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 5,15 (m, 2H) ; 4,65 (m, 2H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,00 - 2,90 (m, 4H) ; 1,80 - 1,60 (m, 3H) ; 1,35 (m, 6H) ; 1,10 (m, 2H). | 429 | 1,37 | A |
| 56 | (DMSO) δ (ppm) : 8,05 (d, 1H) ; 7,90 - 7,70 (m, 2H) ; 7,60 - 7,50 (m, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 5,25 (m, 2H) ; 4,45 - 4,30 (m, 4H) ; 3,40 - 3,20 (m, 4H) ; 1,90 - 1,60 (m, 4H) ; 1,35 (t, 3H). | 491 | 1,00 | A |
| 57 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 2H) ; 7,75 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,45 (m, 2H) ; 3,40 - 3,20 (m, 4H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,90 - 1,55 (m, 4H). | 461 | 1,19 | A |
| 58 | (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (m, 2H) ; 7,60 - 7,50 (m, 2H) ; 5,15 (m, 2H) ; 3,40 - 3,25 (m, 3H) ; 3,05 - 2,80 (m, 4H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,65 (m, 1H) ; 1,40 - 1,20 (m, 8H). | 472 | 1,44 | A |
| 59 | (DMSO) δ (ppm) : 8,20 (m, 1H) ; 8,00 - 8,20 (m, 3H) ; 7,60 (t, 1H) ; 5,15 (s, 2H) ; 3,85 (d, 2H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,00 (m, 4H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,75 (m, 1H) ; 1,60 - 1,40 (m, 2H) ; 1,30 (m, 6H). | 445 | 1,06 | A |
| 60 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 2H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,10 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (d, 2H) ; 3,80 (d, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (s, 6H) ; 1,90 (m, 2H). | 472 | 0,77 | A |
| 61 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,90-3,60 (m, 4H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,40 (m, 6H) ; 0,80 (m, 3H). | 485 | 1,39 | A |
| 62 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 2H) ; 7,35 (t, 1H) ; 6,95 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,50 (s, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,90 (m, 4H) ; 1,45 (m, 2H). | 473 | 1,14 | A |
| 63 | (DMSO) δ (ppm) : 8,20 (m, 2H) ; 8,05 (m, 1H) ; 7,90 (m, 1H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,20 (m, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 6,40 (m, 1H) ; 4,40 (s ancho, 2H) ; 4,20 (s ancho, 2H) ; 3,70 (s, 3H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,30 (m, 6H) ; 1,95 (m, 2H). | 512 | 0,74 | A |
| 64 | (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H) ; 8,70 (m, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,90-3,60 (m, 4H) ; 3,00 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,50 - 1,30 (m, 8H) ; 0,80 (t, 3H). | 501 | 1,33 | A |

WJ

| N° | RMN ¹ H | LC-MS | | |
|----|---|-------|------|--------|
| | | M+H | TR | Método |
| 65 | (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H) ; 8,70 (m, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,70 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,80 (m, 1H) ; 1,60-1,40 (m, 6H) ; 1,30 (m, 2H) ; 0,90 (d, 6H). | 529 | 5,13 | B |
| 66 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s, 1H) ; 8,40 (m, 2H) ; 7,60 (d, 1H) ; 7,40 (t, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,20-3,00 (m, 6H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,70 (m, 1H) ; 1,60-1,40 (m, 6H) ; 1,30 (m, 2H) ; 0,90 (d, 6H). | 556 | 1,54 | A |
| 67 | (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,75 (d, 2H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (t, 2H) ; 1,85 (d, 2H) ; 1,70 (m, 1H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,30 (d, 6H). | 410 | 0,92 | A |
| 68 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,15 (s ancho, 1H) ; 8,00 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (m, 2H) ; 4,40 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H). | 469 | 1,20 | A |
| 69 | (DMSO) δ (ppm) : 8,75 (s ancho, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,00 (m, 2H) ; 7,45 (s ancho, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 6,85 (s, 1H) ; 5,25 (m, 2H) ; 4,40 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 2,75 (s, 3H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H). | 483 | 1,24 | A |
| 70 | (DMSO) δ (ppm) : 8,80 - 8,60 (m, 2H) ; 7,55 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,50 (m, 2H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,40 (m, 2H) . | 429 | 1,18 | A |
| 71 | (DMSO) δ (ppm) : 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,45-7,55 (m, 3H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,55 (m, 2H) ; 4,40 (q, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,30 (t, 3H) ; 1,15 (m, 2H). | 487 | 1,05 | A |
| 72 | (DMSO) δ (ppm) : 8,80 - 8,60 (m, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 6,95 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,95 (m, 2H) ; 3,60 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,40 (m, 4H) ; 1,00 (s, 3H). | 471 | 4,48 | B |
| 73 | (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 6,95 (s, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 4,40 (d, 2H) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 1,80 (d, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H). | 496 | 0,77 | A |
| 74 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s, 1H) ; 8,10 (s ancho, 1H) ; 7,90 (s ancho, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,90 (m, 1H) ; 3,75 (m, 2H) ; 3,55 (m, 2H) ; 2,00-1,85 (m, 2H) ; 1,80-1,65 (m, 3H) ; 1,40 (m, 1H) . | 429 | 1,1 | A |
| 75 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 1H) ; 8,20 (m, 1H) ; 8,10 (m, 3H) ; 7,65 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,60 (m, 1H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,00 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H). | 445 | 3,52 | B |

| N° | RMN ¹ H | LC-MS | | |
|----|--|-------|------|--------|
| | | M+H | TR | Método |
| 76 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 1H) ; 8,40 (m, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,30 (m, 2H) ; 3,60 (m, 1H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H). | 472 | 4,30 | B |
| 77 | (DMSO) δ (ppm) : 8,90 (s, 1H) ; 8,70 (m, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,55 (d ancho, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 4,50 (m, 2H) ; 3,70 (s, 1H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,50 (m, 2H). | 445 | 4,02 | B |
| 78 | (DMSO) δ (ppm) : 8,90 (s, 1H) ; 8,70 (s ancho, 1H) ; 7,90 (s, 1H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,95 (m, 2H) ; 3,60 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (m, 3H) ; 1,60 -1,40 (m, 6H) ; 1,00 (s, 3H). | 487 | 1,24 | A |
| 79 | (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (m, 1H) ; 8,40 (m, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,05 (m, 2H) ; 7,80 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,50 (m, 2H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,20 (m, 2H) ; 2,80 (m, 4H) ; 2,05 (m, 1H) ; 1,70 (m, 1H). | 445 | 0,82 | A |
| 80 | (DMSO) δ (ppm) : 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 7,10 (m, 1H) ; 6,50 (m, 1H) ; 5,65 (m, 1H) ; 4,50 (m, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,85 (m, 2H) ; 1,75 (m, 3H) ; 1,60 (m, 3H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,10 (m, 2H) ; 0,90 (d, 6H). | 470 | 1,16 | A |
| 81 | (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (m, 2H) ; 7,60 (m, 3H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,20 (d, 1H) ; 7,10 (tl, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 5,65 (m, 1H) ; 4,40 (m, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 1,80 (m, 3H) ; 1,55 (m, 3H) ; 1,35 (m, 2H) ; 1,15 (m, 2H) ; 0,90 (d, 6H). | 480 | 1,25 | A |
| 82 | (DMSO) δ (ppm) : 8,65 (d, 1H) ; 8,15 (sl, 1H) ; 7,85 (sl, 1H) ; 7,50 (tl, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,20 (s, 2H) ; 3,70 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,75 (m, 1H) ; 1,80 (m, 2H). | 415 | 0,94 | A |
| 83 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (sl, 1H) ; 8,65 (d, 1H) ; 7,50 (tl, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,20 (s, 2H) ; 3,70 (m, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,70 (m, 1H) ; 1,80 (m, 2H). | 429 | 0,98 | A |
| 84 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (sl, 1H) ; 8,60 (sl, 1H) ; 8,05 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,30 (m, 3H) ; 3,10 (m, 1H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,80 (m, 3H) ; 2,00 (m, 1H) ; 1,70 (m, 1H). | 429 | 1,00 | A |
| 85 | (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (sl, 1H) ; 8,60 (sl, 1H) ; 8,05 (m, 1H) ; 7,00 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,30 (m, 3H) ; 3,10 (m, 1H) ; 2,80 (m, 3H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,00 (m, 1H) ; 1,70 (m, 1H). | 429 | 1,01 | A |

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de la enzima FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase).

5

Protocolo 1: La actividad inhibidora se puso de manifiesto en un ensayo radioenzimático basado en la medida del producto de hidrólisis de la anandamida [etanolamina 1-³H] por la FAAH

(*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 y *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* (2004), 60(2), 171-177). Así, se extirpan los cerebros de ratón (menos el cerebelo) y se conservan a -80°C . Los homogenados de membrana se preparan extemporáneamente por homogeneización de los tejidos mediante un aparato Precellys® en el tampón de reacción (Tris-HCl 10 mM pH=8, NaCl 150 mM y ácido etilen-diamino-tetraacético (EDTA) 1 mM). La reacción enzimática se realiza en placas de filtración Multiscreen de 96 pocillos en un volumen final de 70µl. El tampón de reacción suplementado con albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (BSA, 1 mg/ml) se utiliza para la reacción enzimática, la dilución de los compuestos y de la anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$]. Se añaden sucesivamente a los pocillos, tampón de reacción que contiene BSA (43µl/pocillo), los compuestos diluidos ensayados a diferentes concentraciones (7µl/pocillo que contiene 1% de DMSO) y la preparación de membrana (10µl/pocillo es decir 200 µg de tejido por ensayo). Después de 20 minutos de preincubación de los compuestos con la enzima a 25°C , la reacción se inicia por la adición de anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$] (actividad específica de 15-20 Ci/mmol) diluida con anandamida fría (10µl/pocillo, concentración final de 10 µM, 0,01µCi por ensayo). Después de 20 minutos de incubación a 25°C , la reacción enzimática se para por adición de una disolución de carbón activo 5M preparada en un tampón NaCl 1,5M y HCl 0,5M (50µl/pocillo). La mezcla se agita 10 minutos, la fase acuosa que contiene la etanolamina [$1\text{-}^3\text{H}$] se recupera por filtración en vacío y se cuenta por centelleo líquido.

Protocolo 2: La actividad inhibidora se puso de manifiesto por técnica fluorescente en un ensayo enzimático basado en la medida del producto de hidrólisis fluorescente de la araquidonoil 7-amino 4-metil cumarina amida (AAMC) por la FAAH (*Analytical Biochemistry* (2005), 343:143-151, *J. of Biomolecular Screening* (2006), 11(5): 519-527 y *J. of Neurosciences Methods* (2007), 161: 47-54). Así, se extirpan los cerebros de ratón (menos el cerebelo) y se conservan a -80°C . Los homogenados de cerebro se preparan extemporáneamente por homogeneización de los tejidos mediante un aparato Precellys® en el tampón de reacción (Tris-HCl 10 mM pH=8, NaCl 150 mM y ácido etilen-diamino-tetraacético (EDTA) 1 mM). La reacción enzimática se realiza en placas de 384 pocillos negras de poliestireno en un volumen final de 50µL. El tampón de reacción suplementado con albúmina de

suero bovino sin ácidos grasos (BSA, 1 mg/ml) se utiliza para la reacción enzimática, la dilución de los compuestos y la dilución de AAMC. Se añaden sucesivamente a los pocillos, tampón de reacción que contiene BSA (25µl/pocillo), los compuestos diluidos ensayados a diferentes concentraciones (5µl/pocillo que contiene 1% de DMSO) y la preparación de membrana (10µl/pocillo es decir 200 µg de tejido por ensayo). Después de 20 minutos de preincubación de los compuestos con la enzima a 25°C, la reacción se inicia por la adición de 10µL de sustrato por pocillo (AAMC, concentración final de 10 µM). Después de 40 minutos de incubación a 37°C, se mide la aminometil cumarina (AMC) producida por contaje fluorescente (lector de placa Envision).

15 En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de CI₅₀ (concentración que inhibe en 50% la actividad enzimática control de la FAAH) comprendidos entre 0,001 y 1 µM. Determinados compuestos presentan CI₅₀ inferiores a 50nM y más particularmente inferiores a 15 nM.

20 La tabla 3 proporciona ejemplos de CI₅₀ obtenidas con los compuestos de la invención.

Tabla 3

| Nº de compuesto | CI ₅₀ (nM) | Protocolo utilizado |
|-----------------|-----------------------|---------------------|
| 1 | 1 | 1 |
| 2 | 40 | 1 |
| 5 | 2 | 1 |
| 9 | 2 | 1 |
| 12 | 47 | 1 |
| 19 | 1 | 1 |
| 29 | 0,7 | 2 |
| 38 | 2 | 1 |
| 41 | 0,6 | 1 |
| 46 | 16 | 1 |
| 52 | 28 | 1 |
| 64 | 3 | 1 |

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora sobre la enzima FAAH.

La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención se evaluó en un ensayo de analgesia.

Así, la administración intraperitoneal (i.p.) de PBQ (fenilbenzoquinona, 2 mg/kg en una disolución de cloruro de sodio al 0,9 % que contiene 5 % de etanol) a ratas macho OF1 de 25 a 30 g, provoca estiramientos abdominales, 30 torsiones o contracciones de media durante el periodo de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos ensayados se administran por vía oral (p.o.) o por vía intraperitoneal (i.p.) en suspensión en Tween 80 al 0,5 %, 60 minutos ó 120 minutos antes de la administración de la PBQ. En estas condiciones, los compuestos más potentes de la invención reducen de 30 a 80 % el número de estiramientos inducidos por la PBQ, en un intervalo de dosis comprendido entre 1 y 30 mg/kg.

Por ejemplo, los compuestos n°1 y n°19 de la tabla reducen, respectivamente, en 55% y 30% el número de estiramientos inducidos por la PBQ, a la dosis 30 mg/kg p.o. a 120 minutos.

La enzima FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) cataliza la hidrólisis de los derivados endógenos de amidas y ésteres de diferentes ácidos grasos, tales como *N*-araquidonoil-etanolamina (anandamida), *N*-palmitoil-etanolamina, *N*-oleoiletanolamina, oleamida ó 2-araquidonoilglicerol. Estos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interaccionando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vanilloides.

Los compuestos de la invención bloquean esta vía de degradación y aumentan el nivel tisular de estas sustancias endógenas. Pueden utilizarse a este respecto en la prevención y el tratamiento de las patologías en las que están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH. Por ejemplo se pueden citar las enfermedades y las afecciones siguientes : dolor, principalmente dolores agudos o crónicos de tipo

neurógeno : migraña, dolores neuropáticos que incluyen las formas asociadas a los virus del herpes y a la diabetes y a la quimioterapia, dolores agudos o crónicos asociados con las enfermedades inflamatorias : artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, dolores agudos o crónicos periféricos, vértigos, vómitos, náuseas en particular las derivadas de una quimioterapia, trastornos del comportamiento alimentario, en particular anorexias y caquexias de varias naturalezas, patologías neurológicas y psiquiátricas : temblores, disquinesias, distonías, espasticidad, comportamientos compulsivos y obsesivos, síndrome de Tourette, todas las formas de depresión y ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis, enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas : enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones asociadas con la isquemia cerebral y con los traumatismos craneales y medulares, epilepsia, trastornos del sueño incluyendo apneas del sueño, enfermedades cardiovasculares, en particular hipertensión, arritmias cardíacas, arterioesclerosis, crisis cardíaca, isquemias cardíacas, isquemia renal, cánceres : tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de la próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, meduloepiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependiomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuroepiteliomas, tumor de la epífisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas), trastornos del sistema inmunitario, principalmente enfermedades autoinmunes : psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren, espondilartritis anquilosante, espondilartritis no diferenciada, enfermedad de Behcet, anemias autoinmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria, enfermedades alérgicas : hipersensibilidad inmediata o

retardada, rinitis o conjuntivitis alérgicas, dermatitis de contacto, enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas : SIDA, meningitis, enfermedades inflamatorias, principalmente enfermedades articulares : artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, osteoporosis, afecciones oculares : hipertensión ocular, glaucoma, afecciones pulmonares : enfermedades de las vías respiratorias, broncoespasmos, tos, asma, bronquitis crónica, obstrucción crónica de las vías respiratorias, enfisema, enfermedades gastrointestinales : síndrome de colon irritable, trastornos inflamatorios intestinales, úlceras, diarreas, incontinencia urinaria e inflamación vesical.

La utilización de los compuestos según la invención, en el estado de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención.

La invención tiene igualmente por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición a un ácido o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una sal de adición a un ácido, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratecal, intranasal, transdérmica, pulmonar, ocular o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal de adición a un ácido, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, chicles y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y las formas de administración rectal o vaginal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, pomadas o lociones.

A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

| | | |
|----|------------------------------|-----------|
| 25 | Compuesto según la invención | 50,0 mg |
| | Manitol | 223,75 mg |
| | Croscaramelosa sódica | 6,0 mg |
| | Almidón de maíz | 15,0 mg |
| 30 | Hidroxipropil-metilcelulosa | 2,25 mg |
| | Estearato de magnesio | 3,0 mg |

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

Se pueden dar casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones mayores o menores, perteneciendo igualmente dichas dosificaciones a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es

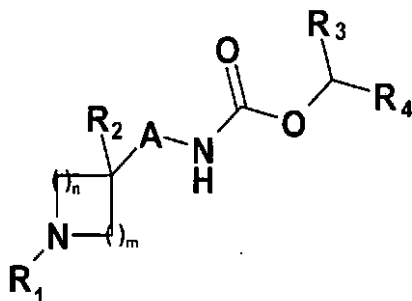
determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

5 La invención según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, de una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, de un solvato o de un hidrato de dicho compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)

5



(I)

en la que

10 R_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , NR_8R_9 ;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 1 ó 2;

A representa un enlace covalente o un grupo alquilenos- C_{1-8} ;

15 R_1 representa un grupo R_5 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_6 y/o R_7 ;

20 R_5 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo ;

25 R_6 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, $-CH_2CN$, nitro, hidroxilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , haloalcoxi- C_{1-6} , halotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} -O-, NR_8R_9 , NR_8COR_9 , $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $NR_8SO_2NR_8R_9$, COR_8 , CO_2R_8 , $CONR_8R_9$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$ o $-O-(alquilenos- C_{1-3})-O-$;

30 R_7 representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo,

- quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo,
imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo,
benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo,
bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo,
5 indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo,
furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo,
pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo,
isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, feniloxi,
benciloxi, pirimidinoxi; pudiendo estar el o los grupos
10 R_7 sustituidos con uno o varios grupos R_6 idénticos o
diferentes el uno del otro ;
 R_3 representa un átomo de hidrógeno, de flúor, un grupo
alquilo- C_{1-6} o un grupo trifluorometilo ;
 R_4 representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo,
15 tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo,
oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo,
tetrazolilo;
estando este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios
sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo
20 alquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo-
 C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} , haloalcoxi- C_{1-6} , ciano, NR_8R_9 , NR_8COR_9 ,
 $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $NR_8SO_2NR_8R_9$, COR_8 , CO_2R_8 , $CONR_8R_9$,
 $CON(R_8)(alquilenos- C_{1-3} - $NR_{10}R_{11})$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, -O-(alquilenos-
 C_{1-3})-O-, fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracinilo,
25 piridacinilo, triacinilo o pirimidinilo; pudiendo estar los
grupos fenilo, feniloxi, piridinilo, piracinilo,
piridacinilo, triacinilo y pirimidinilo sustituidos con uno o
varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un
grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} ,
30 haloalquilo- C_{1-6} , haloalcoxi- C_{1-6} , halotioalquilo- C_{1-6} ,
cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} ;
 R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} representan independientemente el uno del otro
un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo- C_{1-6} ,
o forman con el o los átomos a los que están unidos,
35 en el caso de NR_8R_9 , un ciclo elegido entre los ciclos
azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina,
azepina, oxazepina o piperacina, estando este ciclo
sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-6} o bencilo ;$

en el caso de NR_8COR_9 , un ciclo lactama ; en el caso de $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, un ciclo oxazolidinona, oxacinona u oxazepinona; en el caso de $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, un ciclo sultama ; en el caso de $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, un ciclo dióxido de tiazolidina o dióxido de tiadiacinano ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque R_2 representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxilo, alquilo- C_{1-6} o NR_8R_9 . ; en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque n representa un número entero igual a 2 y m representa un número entero igual a 2 ; en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque A representa un grupo alquilenos- C_{1-8} ; en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque R_1 representa un grupo R_5 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_6 y/o R_7 ;

R_5 representa un grupo fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, quinolinilo, ftalacinilo o quinoxalinilo ;

R_6 representa un grupo nitro, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , haloalcoxi- C_{1-6} , $-\text{O}-(\text{alquilenos-}\text{C}_{1-3})-\text{O}-$ o un átomo de halógeno;

R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro; en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque R_3 representa un

trifluorometilo, un alquilo-C₁₋₆ o un átomo de hidrógeno; en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

7. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque R₄ representa un grupo elegido entre un oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo ; este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un grupo alquilo-C₁₋₆, COOR₈, CON(R₈)(alquilen-C₁₋₃-NR₁₀R₁₁), CONR₈R₉, fenilo ; pudiendo estar el grupo fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alcoxi-C₁₋₆;

R₈ y R₉ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, o forman junto con el átomo al que están unidos un ciclo piperacina,

R₁₀ y R₁₁ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆;
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

20

8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque

R₁ representa un grupo R₅ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₆ y/o R₇ ;

25 R₅ representa un grupo fenilo, piridinilo, piracinilo o quinolinilo ; R₆ representa un átomo de halógeno;
R₇ representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R₆ idénticos o diferentes el uno del otro.

30 R₂ y R₃ representan un átomo de hidrógeno ;

R₄ representa un grupo 3-carbamoil-isoxazol-5-ilo ;

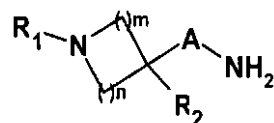
n representa un número entero igual a 2 y m representa un número entero igual a 2;

A representa un grupo alquilen;

35 en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

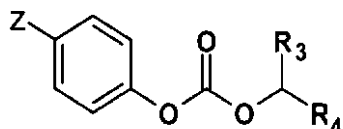
9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que

comprende la etapa que consiste en
hacer reaccionar una amina de fórmula general (II),



(II)

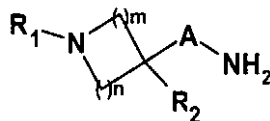
en la que A, R₁, R₂, m y n son tales como se han definido en
5 la fórmula general (I) según la reivindicación 1,
con un carbonato de fórmula general (III)



(III)

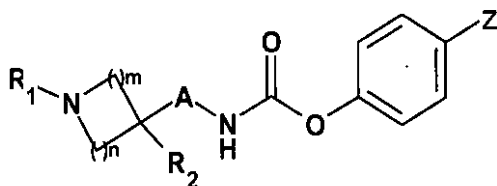
en la que Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo
nitro, R₃ y R₄ son tales como se han definido en la fórmula
10 general (I) según la reivindicación 1,
en presencia de una base, en un disolvente a una temperatura
comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de
reflujo del disolvente.

15 10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula
(I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que
comprende la etapa que consiste en
hacer reaccionar una amina de fórmula general (II),



(II)

20 en la que A, R₁, R₂, m y n son tales como se han definido en
la fórmula general (I) según la reivindicación 1,
con cloroformiato de fenilo o de 4-nitro-fenilo,
en presencia de una base, en un disolvente a una temperatura
comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente,
25 para dar lugar al derivado carbamato de fórmula general (IV),



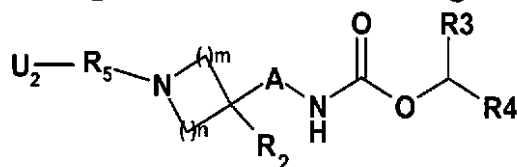
(IV)

en la que A, R₁, R₂, m y n son tales como se han definido en
la fórmula general (I) según la reivindicación 1, y Z

representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro ;
 transformar el derivado carbamato de fórmula general (IV) así
 obtenido en compuesto de fórmula general (I), por acción de
 un alcohol de fórmula general HOCHR₃R₄ (IIIa), en la que R₃ y
 5 R₄ son tales como se han definido en la fórmula general (I)
 según la reivindicación 1,
 en presencia de una base, en un disolvente a una temperatura
 comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de
 reflujo del disolvente.

10

11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula
 (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y en
 la que R₁ representa un grupo R₅ sustituido principalmente con
 un grupo R₆ de tipo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o
 15 cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃, o con un grupo R₇ tal como se
 ha definido en la fórmula general (I), que comprende la etapa
 que consiste en
 efectuar sobre el compuesto de fórmula general (Ia),



(Ia)

20 en la que A, R₂, R₃, R₄, R₅, n y m son tales como se han
 definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1
 y U₂ representa un átomo de cloro, de bromo, de yodo o un
 grupo O-triflato, estando U₂ en la posición en la que se desea
 introducir el grupo R₆ o R₇,

25 una reacción catalizada mediante un metal de transición
 elegido entre :

- una reacción de tipo Suzuki, mediante un ácido borónico de alquilo, de cicloalquilo, de arilo o de heteroarilo,
- una reacción de tipo Stille, utilizando un derivado tri-
- 30 alquilestañoso de arilo o de heteroarilo,
- una reacción de tipo Négishi, utilizando un derivado zincato de halogenuro de alquilo, de cicloalquilo, de arilo o de heteroarilo.

35

12. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.

5

13. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y
10 opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el estado de
15 base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una patología en la que están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

20

15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a
25 prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos, vértigos, vómitos, nauseas, trastornos del comportamiento alimentario, patologías neurológicas y psiquiátricas, enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, isquemia renal,
30 cánceres, trastornos del sistema inmunitario, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, afecciones oculares, afecciones pulmonares, enfermedades gastrointestinales o incontinencia urinaria.

Resumen:

Compuesto que corresponde a la fórmula general (I): en la que R_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , NR_nR_m ; n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 1 ó 2; A representa un enlace covalente o un grupo alquilenio- C_{1-8} ; R_1 representa un grupo fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, estando este grupo sustituido opcionalmente; R_3 representa un átomo de hidrógeno, de flúor, un grupo alquilo- C_{1-6} o un grupo trifluorometilo; R_4 representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazol, triazolilo, tetrazolilo, oxazolona, oxazolidinona, isoxazolona, isoxazolidinona, isotiazolona, isotiazolidinona, imidazolona, imidazolidinona, pirazolona, pirazolidinona, oxadiazolona, tiadiazolona, triazolona, estando este grupo sustituido opcionalmente; en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Uso en terapéutica.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/052179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D403/14 C07D407/14 C07D413/12 C07D413/14
C07D417/14 A61P25/00 A61K31/445 A61K31/497 A61K31/506
A61K31/501 A61K31/498 A61K31/4709 A61K31/502 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | EP 1 780 210 A (KYORIN SEIYAKU KK [JP])
2 May 2007 (2007-05-02)
Revendications 1-11, Formules (1), (5) | 1-7,
12-13 |
| Y | WO 2004/099176 A (SANOFI AVENTIS [FR];
ABOUABDELLAH AHMED [FR]; BURNIER PHILIPPE
[FR]; H) 18 November 2004 (2004-11-18)
Revendications 1 à 12, Formule (I);
exemples | 1-15 |
| Y | WO 2004/033422 A (UNIV CALIFORNIA [US];
PIOMELLI DANIELE [US]; DURANTI ANDREA
[IT]; TONT) 22 April 2004 (2004-04-22)
Revendications 1-2, 6, 9, 16-17, 19, 22, 34;
Formules (I) et (II); exemples | 1-15 |
| | -/-- | |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2010

Date of mailing of the international search report

04/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moriggi, J

(35)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/052179

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| E | WO 2010/010288 A2 (SANOFI AVENTIS [FR];
ABOUABDELLAH AHMED [FR]; GOERLITZER JOCHEN
[DE];) 28 January 2010 (2010-01-28)
Formule (I); claims 1-13; table 1
----- | 1-15 |

1236

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/052179

| Patent document
cited in search report | | Publication
date | Patent family
member(s) | Publication
date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1780210 | A | 02-05-2007 | AU 2005272389 A1 | 16-02-2006 |
| | | | BR PI0515015 A | 01-07-2008 |
| | | | CA 2575039 A1 | 16-02-2006 |
| | | | CN 101014595 A | 08-08-2007 |
| | | | WO 2006016637 A1 | 16-02-2006 |
| | | | KR 20070050475 A | 15-05-2007 |
| | | | US 2007249580 A1 | 25-10-2007 |
| | | | ZA 200700064 A | 27-12-2007 |
| WO 2004099176 | A | 18-11-2004 | AU 2004236006 A1 | 18-11-2004 |
| | | | BR PI0410123 A | 09-05-2006 |
| | | | CA 2521700 A1 | 18-11-2004 |
| | | | CN 1812980 A | 02-08-2006 |
| | | | EP 1633735 A1 | 15-03-2006 |
| | | | FR 2854633 A1 | 12-11-2004 |
| | | | IS 8070 A | 13-10-2005 |
| | | | JP 2006525293 T | 09-11-2006 |
| | | | KR 20060009900 A | 01-02-2006 |
| | | | MA 27791 A1 | 01-03-2006 |
| | | | MX PA05011941 A | 02-02-2006 |
| | | | UA 81808 C2 | 11-02-2008 |
| | | | US 2006089344 A1 | 27-04-2006 |
| | | | US 2007142350 A1 | 21-06-2007 |
| | | | ZA 200508158 A | 31-01-2007 |
| WO 2004033422 | A | 22-04-2004 | AU 2003279877 A1 | 04-05-2004 |
| | | | CA 2501506 A1 | 22-04-2004 |
| | | | CN 1729171 A | 01-02-2006 |
| | | | EP 1558591 A2 | 03-08-2005 |
| | | | JP 2006511484 T | 06-04-2006 |
| | | | KR 20050088992 A | 07-09-2005 |
| | | | MX PA05003715 A | 30-09-2005 |
| | | | UA 80841 C2 | 12-11-2007 |
| WO 2010010288 | A2 | 28-01-2010 | FR 2934265 A1 | 29-01-2010 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/052179

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D401/14 C07D403/14 C07D407/14 C07D413/12 C07D413/14
C07D417/14 A61P25/00 A61K31/445 A61K31/497 A61K31/506
A61K31/501 A61K31/498 A61K31/4709 A61K31/502 A61P29/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|------------|--|-------------------------------|
| X | EP 1 780 210 A (KYORIN SEIYAKU KK [JP])
2 mai 2007 (2007-05-02)
Revendications 1-11, Formules (1), (5) | 1-7,
12-13 |
| Y | WO 2004/099176 A (SANOFI AVENTIS [FR];
ABOUABDELLAH AHMED [FR]; BURNIER PHILIPPE
[FR]; H) 18 novembre 2004 (2004-11-18)
Revendications 1 à 12, Formule (I);
exemples | 1-15 |
| Y | WO 2004/033422 A (UNIV CALIFORNIA [US];
PIOMELLI DANIELE [US]; DURANTI ANDREA
[IT]; TONT) 22 avril 2004 (2004-04-22)
Revendications 1-2, 6, 9, 16-17, 19, 22, 34;
Formules (I) et (II); exemples | 1-15 |
| | -----
-/- | |

☒

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 février 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/03/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Moriggi, J

138

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/052179

| C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie* | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| E | WO 2010/010288 A2 (SANOFI AVENTIS [FR];
ABOUABDELLAH AHMED [FR]; GOERLITZER JOCHEN
[DE];) 28 janvier 2010 (2010-01-28)
Formule (I); revendications 1-13; tableau
1

----- | 1-15 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

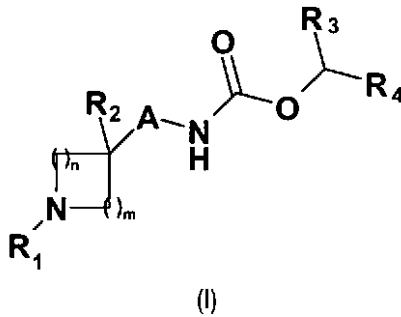
PCT/FR2009/052179

| Document brevet cité
au rapport de recherche | | Date de
publication | Membre(s) de la
famille de brevet(s) | Date de
publication |
|---|----|------------------------|---|------------------------|
| EP 1780210 | A | 02-05-2007 | AU 2005272389 A1 | 16-02-2006 |
| | | | BR PI0515015 A | 01-07-2008 |
| | | | CA 2575039 A1 | 16-02-2006 |
| | | | CN 101014595 A | 08-08-2007 |
| | | | WO 2006016637 A1 | 16-02-2006 |
| | | | KR 20070050475 A | 15-05-2007 |
| | | | US 2007249580 A1 | 25-10-2007 |
| | | | ZA 200700064 A | 27-12-2007 |
| WO 2004099176 | A | 18-11-2004 | AU 2004236006 A1 | 18-11-2004 |
| | | | BR PI0410123 A | 09-05-2006 |
| | | | CA 2521700 A1 | 18-11-2004 |
| | | | CN 1812980 A | 02-08-2006 |
| | | | EP 1633735 A1 | 15-03-2006 |
| | | | FR 2854633 A1 | 12-11-2004 |
| | | | IS 8070 A | 13-10-2005 |
| | | | JP 2006525293 T | 09-11-2006 |
| | | | KR 20060009900 A | 01-02-2006 |
| | | | MA 27791 A1 | 01-03-2006 |
| | | | MX PA05011941 A | 02-02-2006 |
| | | | UA 81808 C2 | 11-02-2008 |
| | | | US 2006089344 A1 | 27-04-2006 |
| | | | US 2007142350 A1 | 21-06-2007 |
| | | | ZA 200508158 A | 31-01-2007 |
| WO 2004033422 | A | 22-04-2004 | AU 2003279877 A1 | 04-05-2004 |
| | | | CA 2501506 A1 | 22-04-2004 |
| | | | CN 1729171 A | 01-02-2006 |
| | | | EP 1558591 A2 | 03-08-2005 |
| | | | JP 2006511484 T | 06-04-2006 |
| | | | KR 20050088992 A | 07-09-2005 |
| | | | MX PA05003715 A | 30-09-2005 |
| | | | UA 80841 C2 | 12-11-2007 |
| WO 2010010288 | A2 | 28-01-2010 | FR 2934265 A1 | 29-01-2010 |

| | | | |
|--|------------------------|---|--------------|
| 
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA | | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT | |
| (21) N° de solicitud: | | (51) Int Cl: C07D 401/014 | |
| 22) Fecha de solicitud: | | (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS | |
| (30) Prioridad | (31) Prioridad 0806371 | (32) Fecha 14/11/2008 | (33) País FR |
| | | (72) Inventor(es) AHMED ABOUABDELLAH Y OTROS | |
| | | (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ | |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 14/06/2011 | | (87) Publicación internacional | |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT | | Fecha: 20/05/2010 | |
| Fecha de presentación de la solicitud: 13/11/2009 | | N° publicación: WO 2010/055267 A1 | |
| No. de solicitud PCT/FR2009/052179 | | | |
| (54) Titulo: DERIVADOS DE CARBAMATOS DE ALQUIL-HETEROCICLOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA | | | |

Reivindicación(es):

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que
R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, NR₈R₉ ;
n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 1 ó 2;
A representa un enlace covalente o un grupo alquileo-C₁₋₃ ;
R₁ representa un grupo R₅ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₆ y/o R₇ ;
R₅ representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo ;
R₆ representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, -CH₂CN, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, halotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃-O-, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉ o -O-(alquileo-C₁₋₃)-O- ;
R₇ representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridinilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo,

tienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, feniloxi, benciloxi, pirimidinoxi; pudiendo estar el o los grupos R₇ sustituidos con uno o varios grupos R₆ idénticos o diferentes el uno del otro ;
R₃ representa un átomo de hidrógeno, de flúor, un grupo alquilo-C₁₋₆ o un grupo trifluorometilo ;
R₄ representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo; estando este grupo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃, haloalcoxi-C₁₋₆, ciano, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, CON(R₈)(alquileo-C₁₋₃-NR₁₀R₁₁), SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-(alquileo-C₁₋₃)-O-, fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracínilo, piridacínilo, triacínilo o pirimidinilo; pudiendo estar los grupos fenilo, feniloxi, piridinilo, piracínilo, piridacínilo, triacínilo y pirimidinilo sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, halotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃ ;
R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo-C₁₋₆, o forman con el o los átomos a los que están unidos, en el caso de NR₈R₉, un ciclo elegido entre los ciclos azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, oxazepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo-C₁₋₆ o bencilo ;
en el caso de NR₈COR₉, un ciclo lactama ; en el caso de NR₈CO₂R₉, un ciclo oxazolidinona, oxacinona u oxazepinona; en el caso de NR₈SO₂R₉, un ciclo sultama ; en el caso de NR₈SO₂NR₈R₉, un ciclo dióxido de tiazolidina o dióxido de tiadiacínano ;
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque R₂ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxilo, alquilo-C₁₋₆ o NR₈R₉; en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

SOBRE

CON

ARTE.

142

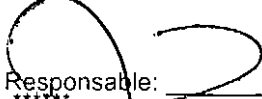
| | | |
|--|-----------------------|--|
| 
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA | RECIBO DE CAJA | No. 11 - 0035404 |
| | | Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 17:09:28 |

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

| | | | | | |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| *** Soporte del Pago *** | | | | | |
| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR. PAGO |
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 430542114 | 15/04/2011 | 24.470.000.00 |

| | | | |
|---------------------------|-------------------------|--|--------------------------|
| *** Conceptos Pagados *** | | | |
| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO |
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00 571.000.00 |
| | | | <u>\$571.000.00</u> |

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057594- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

colo 14775-841-174-7

143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

| | | |
|--|----------------|---|
| Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA | RECIBO DE CAJA | No. 11 - 0040673 |
| | | Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41 |

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 431628971 | 02/05/2011 | 52.541.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|---|----------|----------------|--------------|
| 1 | 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA | | 118.000.00 | 118.000.00 |
| | | | | \$118.000.00 |

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057594- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

0010 14775-841-174-7

144

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040789

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 431628971 | 02/05/2011 | 52.541.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|---|------------------------------------|---------------|--------------|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1.000.00 | 1.000.00 |
| | | | | \$1.000.00 |

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057594- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

COLO 14775-841-1747

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pls 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2011 - 18:17:56

MS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

| | | |
|--|----------------|---|
| Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA | RECIBO DE CAJA | No. 11 - 0040790 |
| | | Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41 |

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 431628971 | 02/05/2011 | 52.541.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | VR. UNIDITARIO | VR. CONCEPTO |
|-------|---|------------------------------------|----------------|--------------|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 1.000.00 | 1.000.00 |
| | | | | \$1.000.00 |

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-057594-00000-0000
Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

COLO 14775-841-174-7

146

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

| | | |
|--|----------------|---|
| Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA | RECIBO DE CAJA | No. 11 - 0040801 |
| | | Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41 |

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 431628971 | 02/05/2011 | 52.541.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr. LINDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|---|------------------------------------|----------------|--------------|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 5.000.00 | 5.000.00 |
| | | | | \$5.000.00 |

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-057594-00000-0000
Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

6010 14775-841-74-7

147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

| | | |
|--|----------------|---|
| Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA | RECIBO DE CAJA | No. 11 - 0040802 |
| | | Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41 |

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 431628971 | 02/05/2011 | 52.541.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|---|------------------------------------|----------------|--------------|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 5.000.00 | 5.000.00 |
| | | | | \$5.000.00 |

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057594- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

6010 14775-841-1747

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040803

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR. PAGO |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 431628971 | 02/05/2011 | 52.541.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|---------------|---|------------------------------------|---------------|--------------|
| 1.50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 5.000.00 | 5.000.00 |
| | | | | \$5.000.00 |

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057594- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

Colo 14775-841-174-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2011 - 18:17:56



No. 11-057594- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:40:22 Dep. 2020 DIR NUFVASCOR S
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

| | |
|---|---|
| ☐ | Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa ☐ Incompleta ☐ | |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

| | |
|--|---|
| ☒ | Indicación que se solicita una PCT |
| ☒ | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| ☐ | Dibujos de ser estos pertinentes |
| ☒ | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) |
| Completa ☒ Incompleta ☐ | |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

| | |
|---|---|
| ☐ | Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

| | |
|---|---|
| ☐ | Indicación que se solicita un esquema de trazado |
| ☐ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| ☐ | Representación gráfica de un esquema de trazado |
| ☐ | Comprobante de pago de las tasas establecidas |
| Completa ☐ Incompleta ☐ | |