

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099134- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:49:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
DERIVADOS DE AZAPETIRANTIL-ALQUILCARBAMATOS DE
HETEROCICLOS DE 5 ESIABONES, SU PREPARACION Y
SU APLICACION EN TERAPETUCA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
SANOFI

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. 11-099134- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:49:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: 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 35.456.344 T. 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. **Mourad SAADY**
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. **Alistair LOCHEAD**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

6. **Julien VACHE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050183 Fecha: 4 de febrero de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/089510 A3 Fecha: 12 de agosto de 2010

6

Título (54)
DERIVADOS DE AZASPIRANIL-ALQUILCARBAMATOS DE HETEROCICLOS DE 5
ESLABONES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 413/014

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

5 de febrero de 2009

(31) Número de Solicitud

0900493

9

Comprobante de pago No.: 11-69583**Fecha: 18 de julio de 2011****Comprobante de pago No.: 11-71501****Fecha: 25 de julio de 2011****Comprobante de pago No.: 11-73130****Fecha: 29 de julio de 2011****Comprobante de pago No.: 11-73170****Fecha: 29 de julio de 2011**

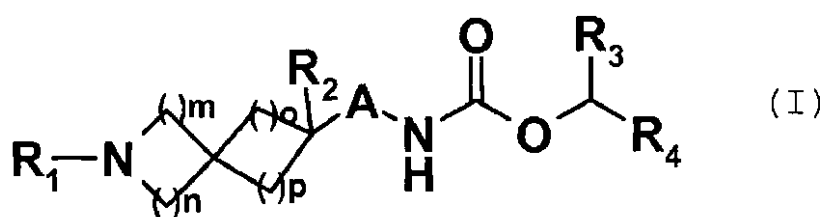
10

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 carátula de la Publicación Internacional WO 2010/089510 A3.
- ☒ 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 PÁEZFIRMA: LuZ Clemencia Solórz
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/089510 A3

Descripción:

Páginas en español 60

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

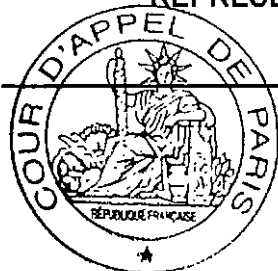
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre de la sociedad solicitante.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER



REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante 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; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

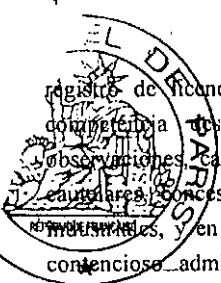
In addition, I grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys, so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentioso and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary

COUF D'APP

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

22 JUL 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011
en/in Paris

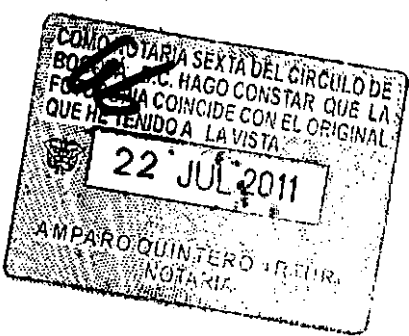
for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

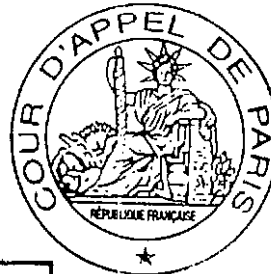
SANOFI
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
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. BAILEY*

3. agissant en qualité de *Notaire*

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

Attesté

5. à Paris

24 JUIN 2011

6. le

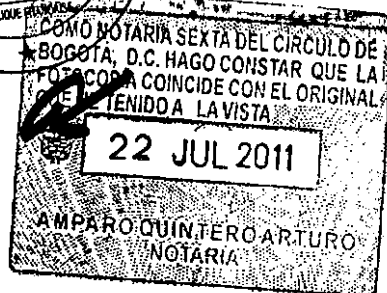
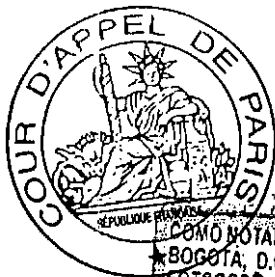
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *45089*

9. Sceau : *Jean MARTIN*

10. Signature : *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"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00 / Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011



CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaria de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

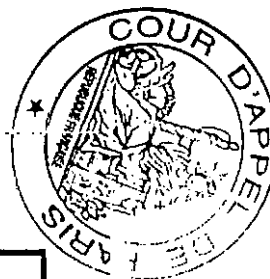
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^r BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 24 JUIN 2011

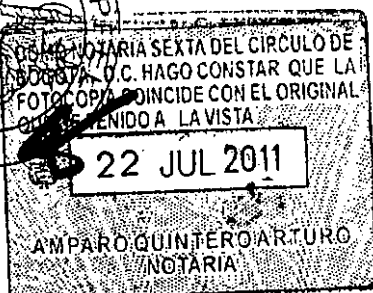
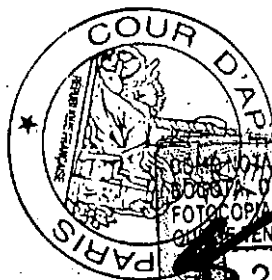
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau :

10. Signature : 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"



Bogotá 8 - Colombia

Yo (nosotros) abajo firmado(s)

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, para que en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, 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 u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,

Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

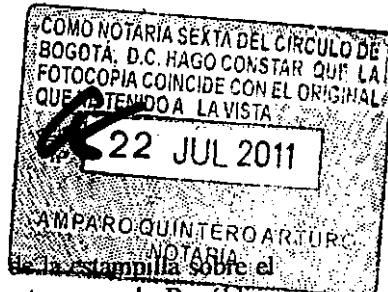
(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)



“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

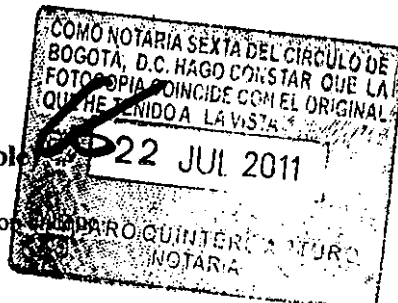
Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con
RCS París No. D 323 377 390



APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

Jeannette Insighares Melo
Jeannette Insighares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

91

CERTIFICADO

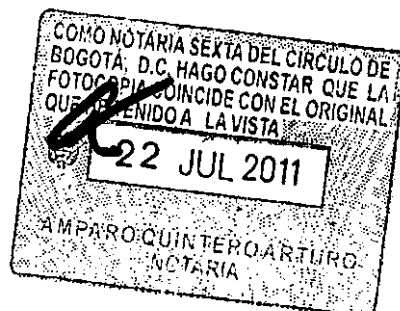
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590

Neuquén insign

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
AS FUNDACIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

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
22 JUL 2011
AMPA...

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of February 5, 2009 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. FR2009/009, and entitled

DERIVES D'AZASPIRANYL-ALKYLCARBAMATES D'HETEROCYCLES A 5 CHAINONS, 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: February 5, 2009
FR Priority Application No.: 0900493

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.

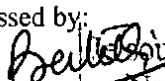
I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Baumeux / France on this 12 day of Feb, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 

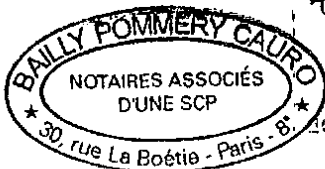
Inventor's Name: ABOUABDELLAH Ahmed
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

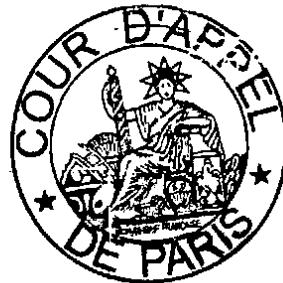
Witnessed by:

 Désigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement

la signature de Monsieur Ahmed ABOUABDELLAH
Philippe JOCHARD, Monsieur SAADY, Julien LUCHE
Philippe YALCUT et Mesdames Nathalie GUERIN, et
André FAYOL
apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
des 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. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 18 AVR. 2011

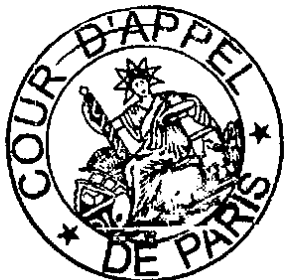
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 28769

9. Sceau :

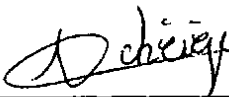
10. Signature :
Jean MARTIN
Avocat général

"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"

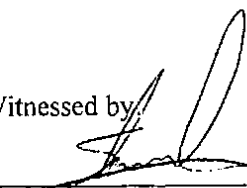


13

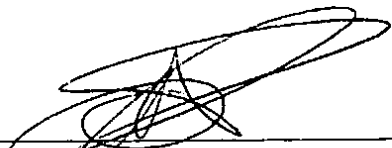
Signed at Bagnux / France on this 12 day of Feb, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 

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

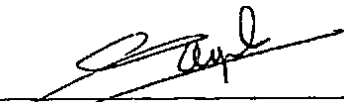
Witnessed by: 

Slowinski Franck



BEN AYAD Omar

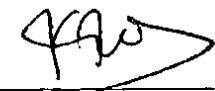
Signed at Paris / France on this 22 day of Feb, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 

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

Witnessed by: 

GIRARD Luc



KEIKO ISSAVERDENU

Signed at BAGNEX, France on this 15 day of FEB., 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 

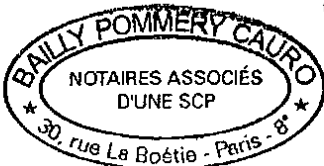
Inventor's Name: LOCHEAD Alistair
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by: 

Paul M

chantal BERTELLI

Paul George



Signed at BAGNEUX / FRANCE on this 12 day of Feb, 2010.
(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:

[Signature] Chantal BERTHELI
[Signature] Pand GEORGE

Signed at BAGNEUX / FRANCE on this 12th day of February, 2010.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

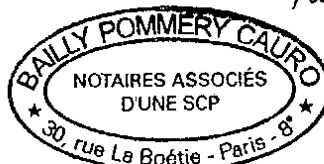
[Signature] Chantal BERTHELI
[Signature] Pand GEORGE

Signed at BAGNEUX / FRANCE on this 12 day of Feb., 2010.
(City, State and Nation)

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

Witnessed by:

[Signature] Chantal BERTHELI
[Signature] Pand GEORGE



sanofi-aventis Ref No. FR2009/009

CESIÓN Y ACUERDO

Con vigencia del 5 de febrero de 2009, por el valor recibido y con la intención de que sea legalmente vinculante, yo/nosotros, los suscritos inventores copartícipes (Cesionistas), vendemos, cedemos y transferimos a Sanofi-aventis (Cesionario), 174 avenue de France, 75013 PARÍS, FRANCIA, y sucesores, cesionarios y representantes legales, el total derecho, título intereses de mi/nuestro invento y de cualesquier mejoras de éste para todos los países del mundo, relacionados con la solicitud de Patentes de Invención por ellos, Expediente Abogado No. FR2009/009, y titulares.

DERIVADOS DE AZASPIRANYL-ALKYLCARBAMATES DE HETEROCICLOS A 5 ESLABONES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEÚTICA

y todas las solicitudes de patentes que reivindiquen prioridades de dichas solicitudes de prioridad o que deriven de éstas.

Fecha de Solicitud de Registro Prioritario FR:

Febrero 5 de 2009

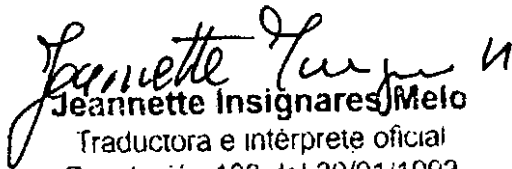
No. de solicitud de Prioridad FR:

0900493

y todos los derechos y privilegios, incluidos cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención para la Protección de la Propiedad Industrial, incluido el derecho a reivindicar prioridad basado en las anteriores solicitudes, y de conformidad con cualquiera y todas las Patentes de Invención que sean otorgadas por ello, y todos los derechos, títulos e intereses en cada una de las patentes registradas o por registrar de dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluidas las continuaciones, divisiones, renovaciones, reactivación y toda solicitud substituta de dicha solicitud prioritaria, y cualquiera y todas las patentes que puedan expedirse de éstas, y cualesquier reediciones, en trámite y extensiones, y los derechos exclusivos gubernamentales del mismo.

Yo/nosotros autorizo/autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualquiera y todas las patentes de tal invención a dicho cesionario o su sucesores, abogados y representantes legales, o al designado que el cesionario haya podido designar.

Yo/nosotros acuerdo/acordamos que, cuando me/nos sea solicitado, sin cargo alguno para dicho cesionario pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos,


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

76
tomaremos los juramentos legales y realizaremos todos los actos que puedan ser necesarios, aconsejables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de tal invención en cualquiera y todos los países y para transferir el título de propiedad de éste en dicho concesionario, sus sucesores, abogados, representantes legales o designados.

Yo/nosotros convenimos con dicho concesionario, sus sucesores, abogados y representantes legales, que todos los derechos y bienes aquí transferidos están libres de cualquier gravamen, y que tengo/tenemos el pleno derecho a transferir la misma como se ha expresado en este documento.

Firmado en Bagneux, Francia el 12 de febrero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firma ilegible)
Nombre del Inventor: ABOUABDELLAH Ahmed
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

Testigo:

Firmado Bertelli

Chantal BERTELLI

Firmado en Bagneux/ Francia el 12 de febrero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firma ilegible)
Nombre del Inventor: CHEREZE Nathalie
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

Testigo:

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

SLOWINSKI Frank

BEN AYAD Omar

Firmado en París, Francia el 22 de febrero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firma ilegible)
Nombre del Inventor: PAYOL Aude


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

17
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

Testigos:

Firma ilegible
GIRAUD Luc

Firma ilegible
KEIKO ISSAVERDEB

Firmado en Bagneux, Francia el 15 de febrero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma
Nombre del Inventor:

(Firma ilegible)
LOCHEAD Alistair
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

Testigo:

Firmado Bertelli
Paul Com

Chantal BERTELLI
Pond Terle

Sello del Notario Antoine BAILLY

Autenticación de este documento conforme al original que le fue presentado
(Firma ilegible)

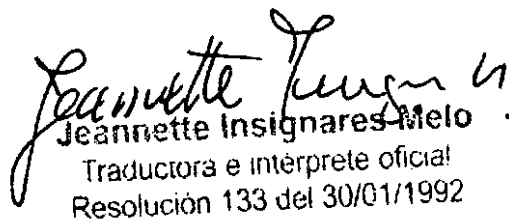
Sello de BAILLY POMMERY CAURO
NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP
30, rue de la Boétie – París 8

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma del Señor Ahmed ABOUABDHALLAH, Alistair LOSCHEAD, Moureat SAADY, Julie POND, Philippe MARCHE, Nathalie CHEREZE, André FAYOL.

Este certificado no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO
NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP
30, rue de la Boétie – París 8


Jeannette Insignares-Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

18

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

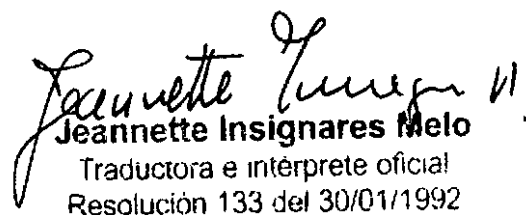
CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **18 de abril de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **28769**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 783/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2017 JUL 19 A 10:01

Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082589

Juan Diego
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
AS FUNDACION TINGUA MAS

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 août 2010 (12.08.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/089510 A3

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 413/14 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/050183

(22) Date de dépôt international :

4 février 2010 (04.02.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0900493 5 février 2009 (05.02.2009) 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) :
ABOUABDELLAH, 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). LOCHEAD, Alistair [GB/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). 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).

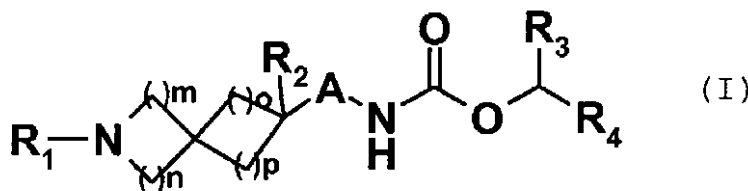
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, 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).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF AZASPIRANYL-ALKYLCARBAMATES OF 5-MEMBER HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS D'AZASPIRANYL-ALKYLCARBAMATES D'HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to a compound of the general formula (I) in which R₂ is a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, NR₃R₅ group; m, n, o and p are independently an integer equal to 0, 1, 2 or 3; A is a covalent bond or a C₁₋₃-alkylene group; R₁ is an optionally substituted aryl or heteroaryl group; R₃ is a hydrogen or fluorine atom or a C₁₋₆-alkyl group or a trifluoromethyl group; R₄ is an optionally substituted 5-member heterocyclic compound; the compound being in the form of a base or acid addition salt. The invention also relates to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) : dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, NR₃R₅; m, n, o et p représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3; A représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₃-alkylène; R₁ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué; R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C₁₋₆-alkyle ou un groupe trifluorométhyle; R₄ représente un hétérocycle à cinq chaînons éventuellement substitué; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Application en thérapeutique.

WO 2010/089510 A3**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

30 septembre 2010

(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 2010/089510 A2

(43) Date de la publication internationale
12 août 2010 (12.08.2010)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 413/14 (2006.01)	C07D 277/24 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 261/12 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)	C07D 221/20 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)	C07D 215/38 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	C07D 213/74 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	C07D 209/54 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)	C07D 205/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61K 31/444 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)	A61P 31/12 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/050183

(22) Date de dépôt international :

4 février 2010 (04.02.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0900493 5 février 2009 (05.02.2009) 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) :
ABOUABDELLAH, 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). **LOCHEAD,**
Alistair [GB/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). **YAICHE, Philippe** [FR/FR]; C/O
SANOFI-AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue
de France, F-75013 Paris (FR).

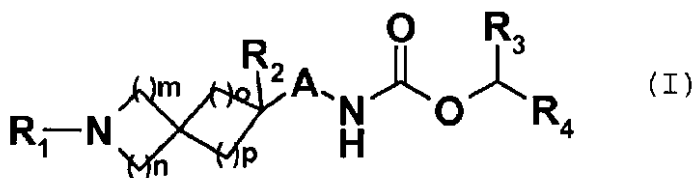
(74) Mandataire : **MERLIER, Josiane**; C/O SANOFI-
AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(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,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,

[suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF AZASPIRANYL-ALKYLCARBAMATES OF 5-MEMBER HETEROCYCLIC COMPOUNDS,
PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS D'AZASPIRANYL-ALKYLCARBAMATES D'HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS, LEUR
PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to a compound of the general formula (I) in which R₂ is a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, NR₈R₉ group; m, n, o and p are independently an integer equal to 0, 1, 2 or 3; A is a covalent bond or a C₁₋₃-alkylene group; R₁ is an optionally substituted aryl or heteroaryl group; R₃ is a hydrogen or fluorine atom or a C₁₋₆-alkyl group or a trifluoromethyl group; R₄ is an optionally substituted 5-member heterocyclic compound; the compound being in the form of a base or acid addition salt. The invention also relates to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) : dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, NR₈R₉; m, n, o et p représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3; A représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₃-alkylène; R₁ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué; R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C₁₋₆-alkyle ou un groupe trifluorométhyle; R₄ représente un hétérocycle à cinq chaînons éventuellement substitué; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Application en thérapeutique.

WO 2010/089510 A2

22

WO 2010/089510 A2



SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

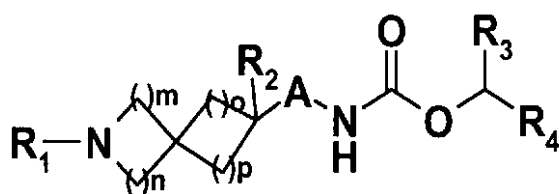
Derivados de azaspiranil-alquilcarbamatos de heterociclos de 5 eslabones, su preparación y su aplicación en terapéutica.

La invención tiene por objeto derivados de azaspiranil-alquilcarbamatos de heterociclos de 5 eslabones, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Siempre existe la necesidad de encontrar y desarrollar productos inhibidores de la enzima FAAH (Hidrolasa de la Amida de los Ácidos Grasos, por sus siglas en inglés). Los compuestos de la invención responden a este objetivo.

Estos compuestos deben presentar propiedades metabólicas, farmacocinéticas y un índice de seguridad que permitan su utilización como medicamentos.

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



(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_8R_9 ;

m , n , o y p representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1, 2 ó 3;

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

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

R_5 representa un grupo elegido entre un: fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo;

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} , [cicloalquil- C_{3-7}]-alquileo- C_{1-3} , [cicloalquil- C_{3-7}]-[alquileo- 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 , $SO_2NR_8R_9$ u $-O-(alquileo- C_{1-3})-O-$;

R_7 representa un grupo elegido entre un: furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazol, tiadiazol, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazina, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, 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 R_7 sustituidos por uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes entre sí;

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, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo;

estando este grupo opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre: un átomo de halógeno, un grupo alquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , [cicloalquil- C_{3-7}]-alquilen- 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 , $CONR_8R_9$, $CON(R_8)(alquilen-C_{1-3}-NR_{10}R_{11})$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $-O-(alquilen-C_{1-3})-O-$, fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo o pirimidinilo; pudiendo estar sustituidos los grupos: fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo y pirimidinilo, por 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} , haloalquilo- C_{1-6} , haloalcoxi- C_{1-6} , halotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , [cicloalquil C_{3-7}]-alquilen- C_{1-3} ;

R_8 y R_9 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6}

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

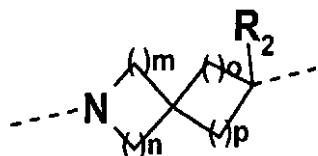
en el caso de NR_8R_9 , un ciclo elegido entre los ciclos: azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, oxazepina o piperazina, estando este ciclo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo- C_{1-6} o bencilo;

en el caso de NR_8COR_9 , un ciclo lactama; en el caso de $NR_8CO_2R_9$, un ciclo oxazolidinona, oxazinona u oxazepinona; en el caso de $NR_8SO_2R_9$, un ciclo sultame; en el caso de $NR_8SO_2NR_8R_9$, un ciclo de dióxido de tiazolidina o dióxido de tiadiazinano;

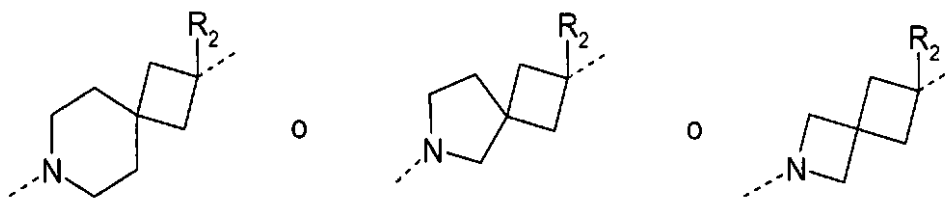
R_{10} y R_{11} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} .

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa un átomo de hidrógeno.

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

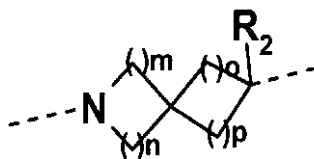


representa

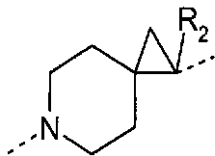


siendo R_2 como se definió en la fórmula general (I).

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



representa



siendo R_2 como se definió en la fórmula general (I).

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

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

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

R_5 representa un grupo: pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo o quinolinilo;

R_6 representa un átomo de halógeno, más en particular un átomo de bromo, flúor o cloro, un grupo haloalquilo C_{1-6} , más en particular trifluorometilo o un grupo alquilo C_{1-6} más en particular un isobutilo;

R_7 representa un fenilo, que puede estar sustituido por uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes entre sí.

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 opcionalmente sustituido por uno o varios grupos R_6 y/o

R₇;

R₅ representa un grupo piridinilo o quinolinilo;

R₆ representa un átomo de halógeno, más en particular un átomo de bromo, flúor o cloro o un grupo haloalquilo C₁₋₆, más en particular trifluorometilo;

R₇ representa un fenilo, que puede estar sustituido por uno o varios grupos R₈ idénticos o diferentes entre sí.

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

R₃ representa un átomo de hidrógeno.

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

R₄ representa un grupo elegido entre: un tiazolilo, un oxazolilo, un oxadiazolilo, un isoxazolilo;

estando este grupo opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre un grupo: alquilo-C₁₋₆, CONR₈R₉, CON(R₈)((alquilen-C₁₋₃)-NR₁₀R₁₁) o un fenilo; estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno;

representando R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más en particular metilo.

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

R₄ representa un grupo elegido entre: un tiazolilo, un oxazolilo, un isoxazolilo;

estando este grupo opcionalmente sustituido por uno o varios grupos CONR₈R₉;

representando R₈ y R₉ independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más en particular metilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un décimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) en la que a la vez R₁ y/o R₂ y/o R₃ y/o R₄ y/o n y/o m y/o u o y/o p y/o A son tal como se ha 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. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de tiazol-4-ilmetilo
2. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
3. [7-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
4. [7-(5-Bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
5. {7-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de

27

3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

6. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-metilcarbamato de
3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

7. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-metilcarbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

8. {7-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

9. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

10. {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de
3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

11. {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

12. {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil}carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero I)

13. {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil}carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero II)

14. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 4-carbamoil-
oxazol-2-ilmetilo

15. [2-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-2-aza-espiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

16. [6-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil]-carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (un isómero)

17. {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero I)

18. {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero II)

19. [7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de
3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

20. {2-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-aza-espiro[3.3]hept-6-il}-carbamato de
3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

21. [6-(5-Bromo-piridin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-
isoxazol-5-ilmetilo (un isómero)

22. [6-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il]-carbamato de
3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo (un isómero)

23. {2-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-aza-espiro[3.3]hept-6-il}-carbamato de
3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

24. [7-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
25. {7-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
26. [7-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo y su hidrocloreto;
27. {7-[4-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
28. [7-(4-Cloro-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
29. [7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
30. {7-[5-(3-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
31. [7-(5-Isobutil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
32. [7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
33. [7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
34. [7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
35. [7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(4-fluoro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetilo
36. [7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 4-carbamoil-oxazol-2-ilmetilo
37. [7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetilo
38. [7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-etil-[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetilo
39. [7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 5-metil-[1.2.4]oxadiazol-3-ilmetilo
40. [6-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo
41. [6-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden contener uno o varios carbonos asimétricos. Pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Los

compuestos de fórmula general (I) pueden existir igualmente en forma de estereoisómeros *cis* o *trans*. Estos estereoisómeros, enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la 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.

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 parte igualmente de la invención.

En el marco de la invención, se entiende por :

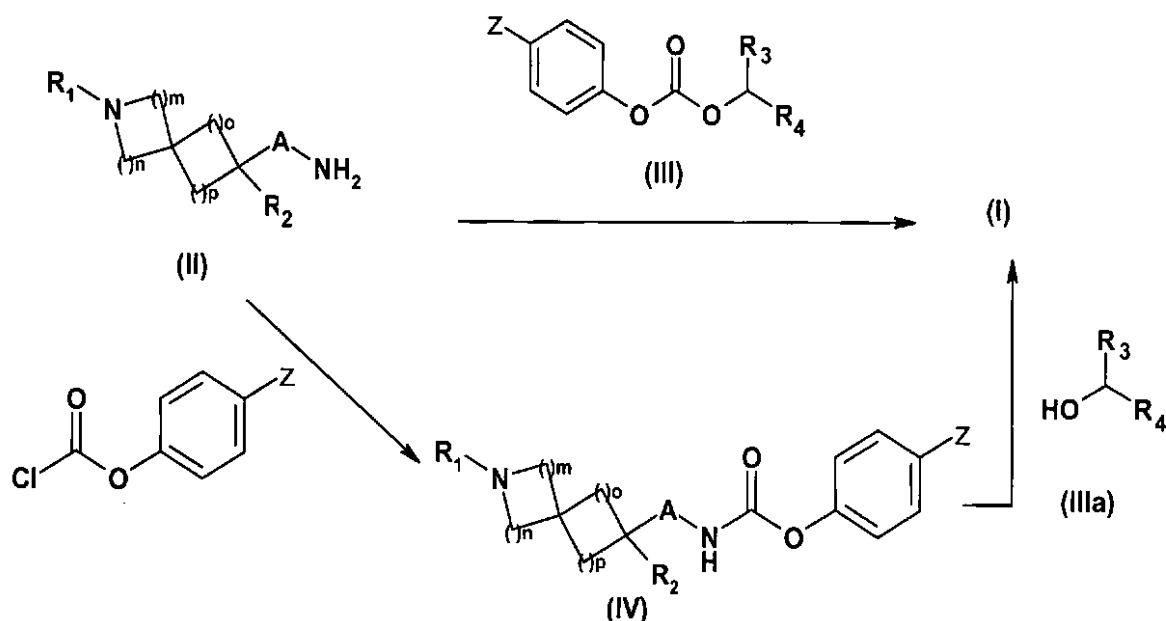
- C_{t-z} , donde t y z pueden tomar valores de 1 a 8, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo una cadena carbonada C_{1-3} que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo- C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un 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 una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un 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 un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo;
- 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 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;
- 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 flúor, cloro, bromo o iodo.

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

Así, un primer método (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), en la que A, R_1 , R_2 , m, n, o y p son tal como se ha 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 tal como se ha definido en la 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 dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Esquema 1



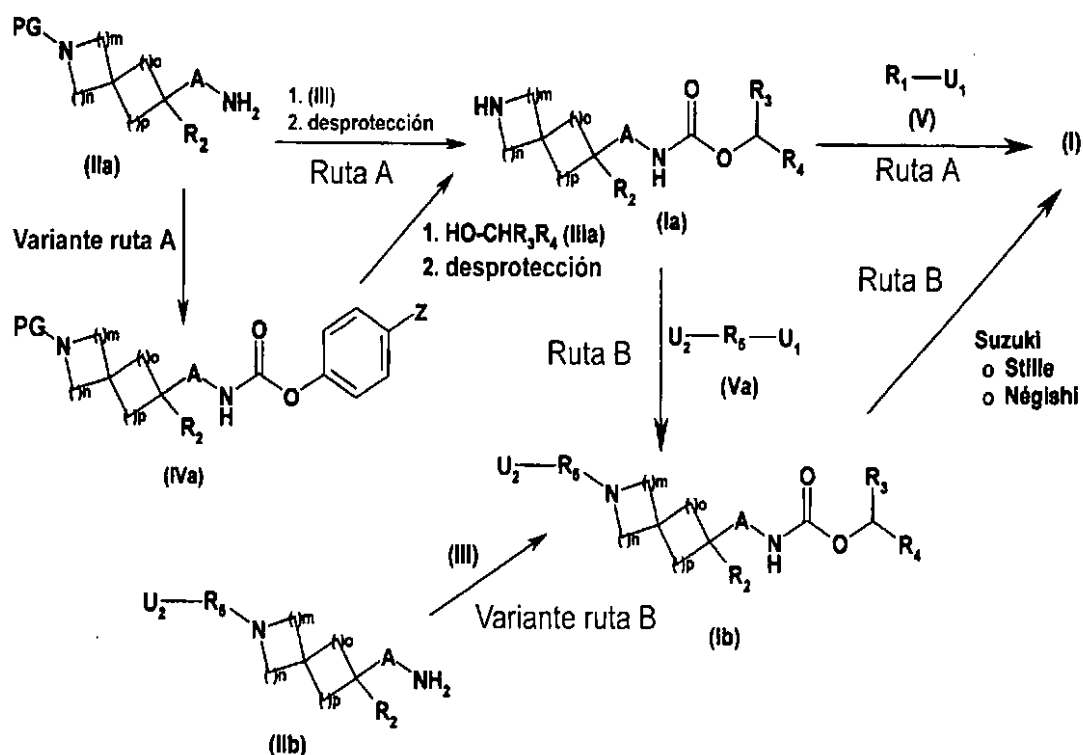
Una variante de obtención de los compuestos de fórmula general (I) (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), tal como se ha definido anteriormente, con cloroformato de fenilo o 4-nitro-fenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en 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, n, o y p son tal como se ha 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 a continuación en compuesto de fórmula general (I), por acción de un alcohol de fórmula general HOCHR_3R_4 (IIIa), en la que R_3 y R_4 son tal como se ha definido en la 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 dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Un segundo método (esquema 2 – ruta A) consiste en hacer reaccionar en un primer lugar una amina de fórmula general (IIa), en la que A, R_2 , m, n, o y p son como se define en la fórmula general (I) definida anteriormente y PG representa un grupo protector tal como un Boc (*tert*-butiloxicarbonilo), un Cbz (benciloxicarbonilo), un bencilo o un benzhidrido, con un carbonato de fórmula general (III) tal como se definió anteriormente, en las condiciones

descritas anteriormente durante la reacción de la amina de fórmula general (II) con el carbonato de fórmula general (III), para obtener un compuesto de fórmula general (Ic) que corresponde al compuesto de fórmula (Ia) o el átomo de nitrógeno espiránico está protegido por un grupo protector PG, seguido después por una reacción de desprotección, por ejemplo en presencia de una disolución de ácido clorhídrico (5 N) en isopropanol o dioxano, para obtener el compuesto intermedio de fórmula general (Ia), en la que A, R₂, R₃, R₄, m, n, o y p son como se define en la fórmula general (I).

Una variante de obtención de los compuestos intermedios de fórmula general (Ia) (esquema 2 - variante ruta A) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (IIa), tal como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o 4-nitro-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 (IVa), en la que A, R₂, m, n, o y p son tal como se ha definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, PG es tal como se ha definido anteriormente y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro. El derivado carbamato de fórmula general (IVa) así obtenido se transforma a continuación en compuesto 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 diisopropiletilamina, en un disolvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, seguido de una reacción de desprotección, por ejemplo en presencia de una disolución de ácido clorhídrico (5 N) en isopropanol o dioxano.

Esquema 2



A continuación, según el esquema 2, ruta A, el compuesto de fórmula general (I) se obtiene a continuación por reacción del compuesto de fórmula general (Ia) con un derivado de fórmula general R₁-U₁ (V), en la que R₁ es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y U₁ representa un átomo de halógeno o un grupo O-triflato, utilizando las condiciones de las reacciones de sustitución nucleófila aromática o heteroaromática, 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 2, ruta B, los compuestos de fórmula general (I), en la que R₁ representa un grupo R₅ sustituido principalmente por un grupo R₆ de tipo: alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o [cicloalquil-C₃₋₇]-alquilen-C₁₋₃ o por un grupo R₇ 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 (Ib), en la que A, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n, o y p son tal como se ha definido en la fórmula general (I) y U₂ representa un átomo de cloro, bromo, yodo o un grupo triflato, 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, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

bien según una reacción de tipo Stille, por ejemplo utilizando un derivado tri-

alquilestannoso de arilo o de heteroarilo

bien por una reacción de tipo Négishi, por ejemplo utilizando un derivado zincato de halogenuro de alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

A continuación, según el esquema 2, ruta B, el compuesto intermedio de fórmula general (Ib) tal como se definió anteriormente se obtiene previamente haciendo reaccionar una amina de fórmula general (Ia) tal como se definió anteriormente, con un derivado de fórmula general $U_2-R_5-U_1$ (Va), en la que R_5 , U_1 y U_2 son como se definió anteriormente, 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.

Una variante de obtención de compuestos intermedios de fórmula general (Ib) (esquema 2, variante ruta B) consistiría en hacer reaccionar en primer lugar una amina de fórmula general (IIb), en la que A, R_5 , R_2 , m, n, o y p son tal como se ha definido en la fórmula general (I) definida anteriormente y U_2 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), para obtener el compuesto intermedio de fórmula general (Ib), en la que A, R_5 , R_2 , R_3 , R_4 , m, n, o y p son tal como se ha definido en la fórmula general (I) y U_2 es tal como se ha definido anteriormente.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) tal como se describió anteriormente.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ic) tal como se describió anteriormente.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) tal como se describió anteriormente.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV) tal como se describió anteriormente.

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

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 tal como se ha definido en la fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o 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 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 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 LC-MS (M+H):

UPLC / TOF - Gradiente 3 min - H₂O / ACN / TFA A : 98% A – T 1,6 a T 2,1min : 100%B – T 2,5 a T 3 min: 98%A Ruta A : H₂O + 0,05% de TFA; Ruta B: ACN + 0,035% de TFA Caudal : 1,0 ml/min - T°=40°C - Inyección 2µl Columna Acquity BEH C18 (50*2,1 mm; 1,7 µm); 220 nm

PF(°C) representa el punto de fusión en grados Celsius.

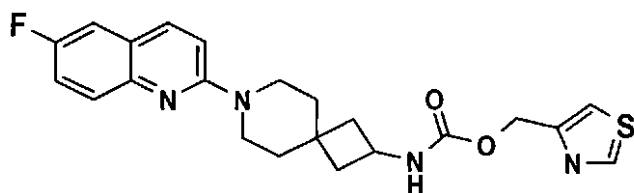
R_f indica el tiempo de retención obtenido por análisis CCM (Cromatografía en Capa Delgada).

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1ª columna de la siguiente tabla.

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°1)

[7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de tiazol-4-ilmetilo



1.1. (Tiazol-4-ilmetoxicarbonilamino)-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo

Se calienta a 50°C, durante 2 horas, una disolución que contiene 0,32 g (1,15 mmoles) de 2-amino-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (patente internacional WO 92/22550), 0,36 g (1,26 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de tiazol-4-ilmetilo (patente internacional WO 2008/013834), 0,45 g (3,44 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,014 g (0,11 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 5 ml de diclorometano.

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 (1 N), después con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida.

Después de evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido por cromatografía

sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y metanol.

Se obtienen así 0,345 g de producto puro en forma de polvo blanco.

LC-MS : M+H = 416

PF(°C) : 91-93°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H); 7,50-7,30 (m, 6H); 5,30 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,90 (s ancho, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,30 (t, 2H); 1,70-1,40 (m, 6H).

1.2. (7-Aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de tiazol-4-ilmetilo

A una disolución de 0,29 g (0,70 mmoles) de (tiazol-4-ilmetoxicarbonilamino)-7-aza-espiro [3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo, obtenido en la etapa 1.1., en 1 ml de ácido acético, dejada enfriar en un baño de hielo/agua, se añaden lentamente 1,22 ml (6,98 mmoles) de una disolución de ácido bromhídrico 5,7 N en ácido acético. Se continúa con agitación a temperatura ambiente, durante 1 hora.

Después de evaporación a presión reducida, se recoge el residuo en agua que se alcaliniza con una disolución acuosa de sosa (30%). Se extrae varias veces con diclorometano, después se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se obtienen 0,138 g de producto en forma de aceite incoloro, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,80 (m, 1H); 4,50 (s ancho, 1H); 4,00 (m, 1H); 2,90-2,70 (m, 3H); 2,40-2,10 (m, 3H); 1,70-1,40 (m, 6H).

1.3. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de tiazol-4-ilmetilo

En un tubo sellado, se introducen 0,135 g (0,48 mmoles) de (7-aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de tiazol-4-ilmetilo, obtenido en la etapa 1.2., 0,141 g (0,62 mmoles) de 2-bromo-6-fluoro-quinolina y 0,186 g (1,44 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de acetonitrilo. Se calienta a continuación a 100°C, durante 12 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se recoge el medio de reacción con 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 amonio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía en placas preparativas, eluyendo con una mezcla de 95/5/0,5 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%.

Se obtienen así 0,100 g de producto puro en forma de polvo blanco.

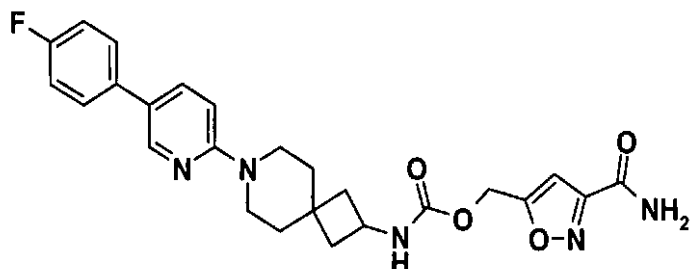
LC-MS : M+H = 427

PF(°C) : 107-109°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,30-7,15 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,90 (s ancho, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,70-3,50 (m, 4H); 2,35 (t, 2H); 1,80-1,60 (m, 6H).

Ejemplo 2 (Compuesto N° 5)

{7-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

**2.1. 2-Azido-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo**

Se lleva a reflujo durante 12 horas, en atmósfera inerte, una disolución de 5,90 g (18,47 mmoles) de 2-metanosulfonilo-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (patente internacional WO 2003084948) y 3,60 g (55,41 mmoles) de nitruro de sodio en 27 ml de *N,N*-dimetilformamida.

Se deja volver a temperatura ambiente, después se recoge el medio de reacción en 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 la evaporación del disolvente, se obtienen 4,78 g de producto en forma de aceite naranja, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 3,80 (m, 1H); 3,20 (m, 4H); 2,30-2,10 (m, 2H); 1,90-1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,35 (s, 9H).

2.2. 2-Amino-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 4,78 g (17,95 mmoles) de 2-azido-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 2.1., en 70 ml de etanol, se añaden 1,85 g (8,97 mmoles) de catalizador de Lindlar (PdCaCO_3). Se pone el medio de reacción en un aparato de Parr en atmósfera de hidrógeno [138 kPa (20 Psi)], a temperatura ambiente, durante 5 horas. Se filtra sobre celite, después se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se añade agua y diclorometano. Se separa la fase acuosa, después se extrae tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 3,62 g de producto en forma de aceite, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 3,40 (m, 1H); 3,30-3,10 (m, 4H); 2,25-2,15 (m, 2H); 1,70 (s ancho, 2H); 1,50-1,35 (m, 6H); 1,30 (m, 9H).

2.3. 2-(4-Nitro-fenoxycarbonilamino)-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 1,00 g (4,16 mmoles) de 2-amino-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-

carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 2.2., 1,34 g (10,40 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,05 g (0,42 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 40 ml de diclorometano, dejada enfriar a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas porciones 0,922 g (4,58 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Se continúa con agitación a 0°C, durante 3 horas, después a temperatura ambiente durante 3 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 amonio, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se obtienen así 1,8 g de producto en forma de sólido beige amorfo, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,20 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 5,30 (s ancho, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,25 (m, 4H); 2,30-2,10 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,40 (s, 9H).

2.4. 2-(3-Carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

Se calienta en un tubo sellado a 90°C durante 12 horas, una disolución de 1,70 g (4,19 mmoles) de 2-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 2.3, 1,08 g (8,39 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 0,033 g (0,27 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y 0,05 g (0,42 mmoles) de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetanol en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se deja 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 (1 N), después con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se cristaliza el aceite obtenido en éter y se filtra el sólido así obtenido, después se enjuaga abundantemente con éter. Después de secar a vacío a aproximadamente 40°C, se obtienen 0,910 g de producto puro en forma de polvo blanco.

LC-MS : M+H = 409

PF(°C) : 123-125°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (s ancho, 1H); 7,80 (s ancho, 1H); 7,70 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,30-3,10 (m, 4H); 2,10 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,30 (m, 2H).

2.5. Hidrocloruro de (7-Aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

A una disolución de 0,87 g (2,13 mmoles) de 2-(3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 2.4., en 2 ml de dioxano, dejada enfriar en un baño de hielo/agua, se añaden lentamente 8 ml (32 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se

continúa con agitación a temperatura ambiente, durante 12 horas.

Después de evaporar a presión reducida, se obtienen 0,77 g de producto en forma de hidrocloreto, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (D_2O) δ (ppm) : 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,10 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 6H).

2.6. [7-(5-Bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

En un tubo sellado, se introducen 0,265 g (1,51 mmoles) de 5-bromo-2-fluoropiridina, 0,40 g (1,16 mmoles) de hidrocloreto de (7-aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, preparado en la etapa 2.5 y 0,60 g (4,64 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 3,5 ml de acetonitrilo. Se añaden 2 ml de DMF, después se calienta a 100°C, durante 12 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se recoge la mezcla de reacción en 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, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se tritura el aceite obtenido en diisopropil éter. Se filtra el sólido así obtenido, después se enjuaga abundantemente con éter. Después de secar a vacío a aproximadamente 40°C, se obtienen 0,195 g de producto puro en forma de polvo beige.

LC-MS : $\text{M}+\text{H} = 465$

PF(°C) : 165-167°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (s, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).

2.7. {7-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

En atmósfera inerte, se introducen 0,160 g (0,34 mmoles) de 7-(5-bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 2.6., 0,058 g (0,41 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, 0,349 g (1,03 mmoles) de carbonato de cesio en suspensión en 3 ml de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y agua. Se añaden a continuación 0,028 g (0,03 mmoles) de $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. Se calienta a continuación a aproximadamente 75°C, durante 12 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separan las sales por filtración sobre celite, después se recoge el líquido filtrado en 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 la evaporación del disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía en placas preparativas,

eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%.

Se obtienen así 0,084 g de producto puro en forma de polvo blanco.

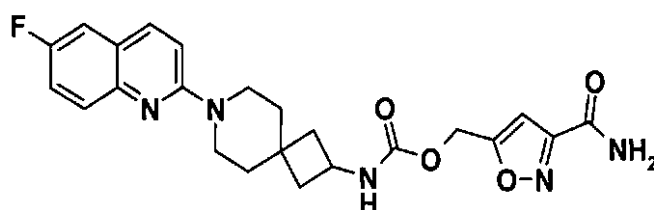
LC-MS : M+H = 480

PF(°C) : 216-218°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H); 8,20 (s ancho, 1H); 7,90-7,70 (m, 3H); 7,60 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).

Ejemplo 3 (Compuesto N° 2)

[7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo



Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.6.). A partir de 0,20 g (0,58 mmoles) de hidrocloreuro de (7-aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.5.), 0,170 g (0,75 mmoles) de 2-bromo-6-fluoro-quinolina y 0,30 g (2,32 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y después cromatografía en placas preparativas, eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%, se obtienen 0,05 g de producto puro en forma de polvo blanco.

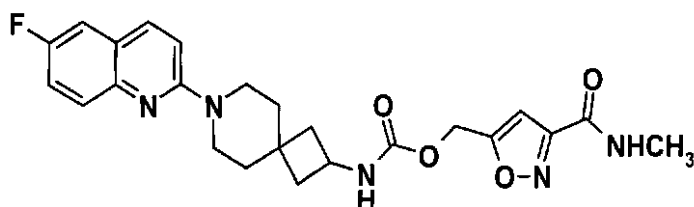
LC-MS : M+H = 455

PF(°C) : 226-228°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (s ancho, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (s ancho, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,70-3,50 (m, 4H); 2,35 (t, 2H); 1,80 (t, 2H); 1,70-1,40 (m, 4H).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 9)

[7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo



4.1. 4-Nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

40

A una disolución de 2,00 g (12,81 mmoles) de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetanol, 1,52 g (19,21 mmoles) de piridina y 0,157 g (1,28 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, en 15 ml de diclorometano, dejada enfriar a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas porciones 2,58 g (12,81 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Se continúa con agitación a 0°C, durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtra el precipitado así formado, después se enjuaga abundantemente con diisopropil éter. Después de secar a vacío a aproximadamente 60°C, se obtienen 2,60 g de producto en forma de polvo blanco, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (CDCl_3) 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).

4.2. 2-[3-(Metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, en la etapa 1.1. A partir de 0,3 g (1,25 mmoles) de 2-amino-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo, descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.2.), 0,481 g (1,50 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 4.1., 0,403 g (3,12 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,076 g (0,62 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y después de precipitación con éter y filtración, se obtienen 0,364 g de producto en forma de sólido beige amorfo, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

LC-MS: $M+H = 423$

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s ancho, 1H); 7,80 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,30-3,10 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,10 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,30 (m, 2H).

4.3. Hidrocloruro de (7-aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 en la etapa 2.5. A partir de 0,364 g (0,86 mmoles) de 2-[3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 4.2 y 3,25 ml (12,92 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se obtienen 0,32 g de producto en forma de hidrocloruro, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

LC-MS : $M+H = 359$

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s ancho, 2H); 7,80 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,0 (m, 1H); 3,00-2,85 (m, 4H); 2,75 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 4H); 1,60 (m, 2H).

4.4. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A

partir de 0,163 g (0,45 mmoles) de hidrocloreto de (7-aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 4.3., 0,133 g (0,59 mmoles) de 2-bromo-6-fluoro-quinolina y 0,234 g (1,82 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y después de purificación por cromatografía en placas preparativas, eluyendo con una mezcla 92,5/7,5/0,75 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%, se obtienen 0,068 g de producto puro en forma de polvo blanco.

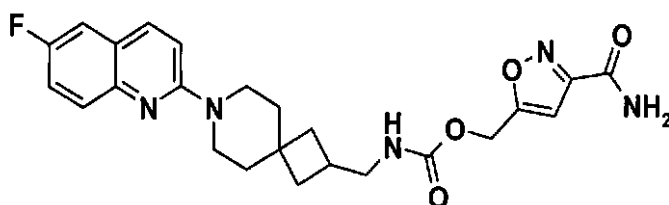
LC-MS : M+H = 468

PF(°C) : 193-195°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,70-3,50 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (t, 2H); 1,70 (t, 2H); 1,70-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 5 (Compuesto N° 6)

[7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-metilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo



5.1. 2-(Aminometil)-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 1,40 g (5,59 mmoles) de 2-ciano-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (*Chem. Pharm. Bull.*; 52 (6), 675-687, 2.004), en 10 ml de una disolución de sosa 1 N en etanol. Se añaden a continuación 0,164 g (2,80 mmoles) de Níquel Raney. Se pone el medio de reacción en un aparato de Parr en atmósfera de hidrógeno [414 kPa (60 Psi)], a temperatura ambiente, durante 2 horas. Se filtra sobre büchner, después se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se añade diclorometano, se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 1,212 g de producto en forma de aceite incoloro, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

LC-MS : M+H = 255

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 3,30-3,10 (m, 4H); 2,50 (d, 2H); 2,10 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 1,30 (m, 13H).

5.2. 2-[(4-Nitro-fenoxicarbonilamino)-metil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.3.). A

partir de 1,10 g (4,32 mmoles) de 2-aminometil-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 5.1., 1,40 g (10,81 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 0,053 g (0,43 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y 0,959 g (4,76 mmoles) de cloroforniato de 4-nitrofenilo, se obtienen 1,8 g de producto en forma de un aceite de color amarillo, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5.3. 2-[(3-Carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.4.). A partir de 0,50 g (1,19 mmoles) de 2-[(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-metil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 5.2., 0,337g (2,38 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 0,073 g (0,60 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y 0,169 g (1,19 mmoles) de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetanol, se obtienen 0,50 g de producto en forma de un aceite, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5.4. Hidrocloruro de (7-aza-espiro[3.5]non-2-ilmetil)-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 en la etapa 2.5. A partir de 0,50 g (1,18 mmoles) de 2-[(3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 5.3 y 2,96 ml (11,83 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, se obtienen 0,309 g de producto en forma de hidrocloruro, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

LC-MS : M+H = 359

PF (°C): 120-122

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (s ancho, 1H); 7,80 (s ancho, 1H); 7,50 (s ancho, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 2,40 (m, 1H); 1,90 (t, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (t, 3H).

5.5. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-metilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A partir de 0,167 g (0,47 mmoles) de hidrocloruro de (7-aza-espiro[3.5]non-2-ilmetil)-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, descrito en la etapa 5.4., 0,137 g (0,60 mmoles) de 2-bromo-6-fluoro-quinolina y 0,180 g (1,40 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y después de purificación por cromatografía en placas preparativas, eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%, se obtienen 0,05 g de producto puro en forma de polvo blanco.

LC-MS : M+H = 468

PF(°C) : 190-192°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (s ancho, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,85 (s ancho, 1H);

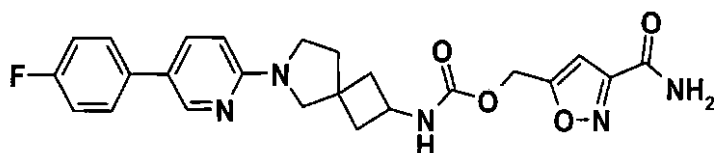
43

21

7,60-7,35 (m, 4H); 7,25 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,40 (m, 1H); 1,90 (t, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,60 (m, 4H).

Ejemplo 6 (Compuesto N° 10)

{6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo (Mezcla de isómeros)

**6.1. 2-Hidroxi-6-aza-espiro[3.4]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo**

A una disolución de 3,54 g (15,71 mmoles) de 2-oxo-6-aza-espiro[3.4]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (patente internacional WO 98/06720), diluido en 40 ml de metanol, se añaden 0,89 g (23,57 mmoles) de borohidruro de sodio por porción, a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Después de la evaporación del disolvente, se añade agua al medio de reacción, se separa la fase acuosa, se extrae varias veces con éter dietílico, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 3,10 g de producto en forma de aceite marrón, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 4,7 (t, 1H); 4,1 (m, 1H); 3,2 (m, 4H); 2,2 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 1,4 (s, 9H).

6.2. 2-Metanosulfonilo-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de 1,52 g (4,99 mmoles) de 2-hidroxi-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo, obtenido en la etapa 6.1., en 45 ml de diclorometano, se añaden 0,76 ml (5,49 mmoles) de trietilamina, después 0,43 ml (5,49 mmoles) de cloruro de mesilo. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente, durante 1 hora y 30 minutos. Después de la evaporación del disolvente, 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 seca sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 1,90 g de producto en forma de aceite marrón, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

6.3. 2-Azido-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo

Se lleva a reflujo durante 12 horas, en atmósfera inerte, una disolución de 0,46 g (1,51 mmoles) de 2-metanosulfonilo-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo, preparado en la etapa 6.2 y 0,19 g (3,01 mmoles) de nitrato de sodio, en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se recoge el

medio de reacción en 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 amonio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 0,380 g de producto en forma de aceite naranja, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 4,0 (m, 1H); 3,4 (m, 4H); 2,4 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 1,5 (s, 9H).

6.4. 2-Amino-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de 3,67 g (14,54 mmoles) de 2-azido-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo, obtenido en la etapa 6.3., en 60 ml de etanol, se añaden 1,50 g (7,27 mmoles) de catalizador Lindlar (PdCaCO_3). Se pone el medio de reacción en un aparato de Parr en atmósfera de hidrógeno a 138 kPa (20 Psi), a temperatura ambiente, durante 5 horas. Se filtra sobre celite, después se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Después de evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%.

Se obtienen así 1,57 g de producto puro en forma de un aceite de color marrón.

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 3,35 (m, 1H); 3,25-3,10 (m, 4H); 2,2 (m, 2H); 1,80 (t, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,4 (s, 9H).

6.5. 2-(3-Carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución que contiene 0,284 g (1,66 mmoles) de 5-hidroximetil-isoxazol-3-carboxilato de etilo y 0,39 g (3,02 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 10 ml de 1,2-dicloroetano, dejada enfriar a aproximadamente 0°C, se añade gota a gota una disolución de 0,304 g (1,51 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo disuelto en 5 ml de 1,2-dicloroetano. Se continúa con agitación a 0°C, durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden a continuación 0,39 g (3,02 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, después 0,34 g (1,51 mmoles) de 2-amino-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo, preparado en la etapa 6.4. El medio de reacción se agita a 70 °C, durante 4 horas. Se deja 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 (1 N), después con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se obtienen así 0,44 g de producto puro en forma de un aceite de color naranja, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

LC-MS : $\text{M}+\text{H} = 424$

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 7,80 (s ancho, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,40 (c,

2H); 4,00 (m, 1H); 3,40 -3,10 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 2,00-1,70 (m, 4H); 1,40 (s, 9H); 1,30 (t, 3H).

6.6. Trifluoroacetato de 5-(6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 0,44 g (1,04 mmoles) de 2-(3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo, obtenido en la etapa 6.5., en 10 ml de diclorometano, dejada enfriar en un baño de hielo/agua, se añaden lentamente 0,88 ml (10,39 mmoles) de una disolución de ácido trifluoroacético. Se continúa con agitación a temperatura ambiente, durante 4 horas.

Después de evaporar a presión reducida, se obtienen 0,45 g de producto en forma de trifluoroacetato, utilizado tal cual en la etapa 6.8., más adelante.

6.7. 2-Fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-piridina

A una disolución de 2,0 g (14,29 mmoles) de 5-bromo-2-fluoro-piridina en 140 ml de una mezcla 4/1 de tolueno y etanol, se añaden 2,51 g (14,29 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, 0,825 g (0,71 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y 50 ml de una disolución 1 M de carbonato de sodio. La mezcla se agita a 90°C, durante 2 horas.

Se deja volver a temperatura ambiente. Se extrae varias veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas a continuación sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se obtienen 2,3 g del producto puro en forma de un polvo blanco.

PF (°C): 98-100

RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,55 (m, 1H); 8,28 (dd, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,54 (m, 2H); 7,28 (dd, 1H).

6.8. 5-{6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A partir de 0,45 g (1,04 mmoles) de trifluoroacetato de 5-(6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo, descrito en la etapa 6.6., 0,198 g (1,04 mmoles) de 2-fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-piridina, preparada en la etapa 6.7 y 0,40 g (3,12 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y después de purificación por cromatografía en placas preparativas, eluyendo con una mezcla 96/4 de diclorometano y metanol, se obtienen 0,10 g de producto puro en forma de cera, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

~17

6.9. {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

En un tubo sellado, se agita a 70°C, durante 2 horas, una disolución de 0,045 g (0,09 mmoles) de 5-{6-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-carboxilato de etilo, preparado en la etapa 6.8., en 1,3 ml (9,10 mmoles) de una disolución de amoníaco (7 M) en metanol.

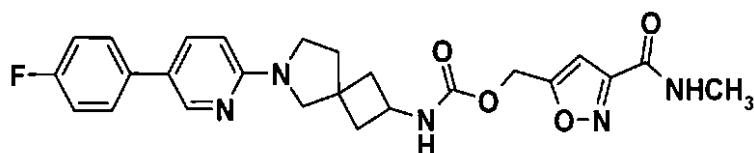
Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se evapora a sequedad. Se cristaliza el residuo obtenido en metanol en caliente. El precipitado así formado se filtra, después se enjuaga abundantemente con éter. Después de secar a vacío a aproximadamente 40°C, se obtienen 0,01 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 216-218°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H); 8,20 (s ancho, 1H); 7,80 (s ancho, 3H); 7,60 (s, 2H); 7,30 (s, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,50 (t, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,50-3,30 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 11)

{6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (Mezcla de isómeros)



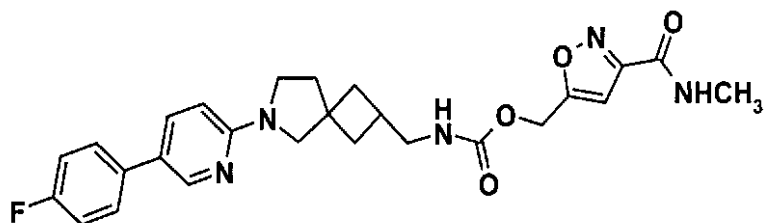
Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.9.). A partir de 0,045 g (0,09 mmoles) de 5-{6-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil}-isoxazol-3-carboxilato de etilo, descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.8.) y 1,14 ml de una disolución de metilamina (8 M) en etanol y después de purificación por cromatografía en placas preparativas, eluyendo con acetato de etilo, se obtienen 0,009 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 184-186°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,50 (t, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,50-3,30 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).

Ejemplo 8 (Compuesto N° 12)

6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetilcarbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero I)



8.1. 2-Ciano-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo : isómeros 1a y 1b

A una disolución de 1,90 g (6,22 mmoles) de 2-metanosulfonilo-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo, preparado en el ejemplo 6 (etapa 6.2.), en 20 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se añaden 3,05 g (62,21 mmoles) de cianuro de sodio. La mezcla de reacción se agita a continuación a 130°C, durante 12 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se recoge el medio de reacción en éter, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con éter, después se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 5/95 de acetato de etilo y ciclohexano. Se obtienen así 0,27 g del isómero 1a en forma de cristales blancos y 0,20 g del isómero 1b en forma de aceite amarillo.

Isómero 1a

PF (°C) : 62-64°C

R_f = 0,49 (Acetato de etilo / ciclohexano : 50 / 50)

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 3,4 (m, 1H); 3,1 (m, 4H); 2,5 (m, 4H); 2,3 (t, 2H); 1,4 (s, 9H).

Isómero 1b

R_f = 0,42 (Acetato de etilo / ciclohexano : 50 / 50)

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 3,4 (m, 1H); 3,3 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 2,5 (s, 4H); 1,9 (m, 2H); 1,4 (s, 9H).

8.2. 2-Aminometil-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo : isómero 2a

A una disolución de 0,27 g (1,14 mmoles) de 2-ciano-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (isómero 1a), obtenido en la etapa 8.1., en 10 ml de una disolución de sosa 1 N en etanol, se añade Níquel Raney en cantidad catalítica. Se pone el medio de reacción en un aparato de Parr en atmósfera de hidrógeno [4×10^5 Pa (4 bar)] a temperatura ambiente, durante 5 horas.

Se filtra sobre celite, después se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se añade diclorometano, se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 0,24

g de producto en forma de un aceite amarillo, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Isómero 2a

LC-MS: M+H = 241

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 3,2 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,4 (s, 9H).

8.3. 2-[[3-(Metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-metil]-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 en la etapa 1.1. A partir de 0,22 g (0,92 mmoles) de 2-aminometil-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 2a), descrito en el ejemplo 8 (etapa 8.2.), 0,294 g (0,92 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 4.1., 0,236 g (1,83 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,011 g (0,09 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol, se obtienen así 0,310 g de producto puro en forma de sólido amorfo.

LC-MS : M+H = 423

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s ancho, 1H); 7,50 (s ancho, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,25 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 2,00-1,80 (m, 4H); 1,70 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 3,15 (m, 2H).

8.4. Trifluoroacetato de (6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil)-carbamato 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 en la etapa 6.6. A partir de 0,31 g (0,73 mmoles) de 2-[[3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino]-metil]-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 8.3 y 0,62 ml (7,34 mmoles) de una disolución de ácido trifluoroacético, se obtienen 0,32 g de producto en forma de trifluoroacetato, utilizado tal cual en la etapa 8.5. a continuación.

8.5. 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetilcarbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero I)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A partir de 0,32 g (0,73 mmoles) de trifluoroacetato de (6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil)-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo, descrito en la etapa 8.4, 0,16 g (0,88 mmoles) de 2-fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-piridina, preparada en la etapa 6.7 y 0,38 g (2,92 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de diclorometano y metanol y amoníaco, se obtienen así 0,07 g de producto puro en forma de sólido blanco.

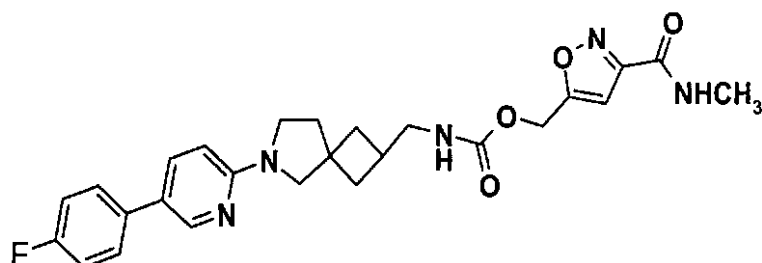
Pf (°C): 171-173°C

LC-MS : M+H = 494

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 2,00 (m, 4H); 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 9 (Compuesto N° 13)

6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetilcarbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero II)



9.1. 2-Aminometil-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo : isómero 2b

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 8 (etapa 8.2.). A partir de 0,20 g (0,85 mmoles) de 2-ciano-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo, (isómero 1b), descrito en el ejemplo 8 (etapa 8.1.) y Níquel Raney en cantidad catalítica, se obtienen 0,22 g de producto en forma de aceite amarillo, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Isómero 2b

LC-MS: M+H = 241

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 3,2 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,9 (m, 4H); 1,7 (m, 2H); 1,4 (s, 9H).

9.2. 2-[(3-(Metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 en la etapa 1.1. A partir de 0,24 g (1,00 mmol) de 2-aminometil-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 2b), descrito en el ejemplo 9 (etapa 9.1), 0,321 g (1,00 mmol) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 4.1, 0,258 g (2,00 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,012 g (0,10 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol, se obtienen así 0,320 g de producto puro en forma de un sólido amorfo.

LC-MS : M+H = 423

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s ancho, 1H); 7,50 (s ancho, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,25 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 2,00-1,80 (m, 4H); 1,70 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 3,15 (m, 2H).

51

9.3. Trifluoroacetato de (6-Aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil)-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 en la etapa 6.6. A partir de 0,32 g (0,76 mmoles) de 2-[(3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 9.2 y 0,64 ml (7,57 mmoles) de una disolución de ácido trifluoroacético, se obtienen 0,33 g de producto en forma de trifluoroacetato, utilizado tal cual en la etapa 9.4. a continuación.

9.4. 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetilcarbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero II)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A partir de 0,33 g (0,76 mmoles) de trifluoroacetato de (6-Aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil)-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo, descrito en la etapa 9.3, 0,174 g (0,91 mmoles) de 2-fluoro-5-(4-fluoro-fenil)-piridina, preparada en la etapa 6.7 y 0,393 g (3,04 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98//2 de diclorometano y metanol, se obtienen así 0,10 g de producto puro en forma de sólido blanco.

Pf (°C): 180-182°C

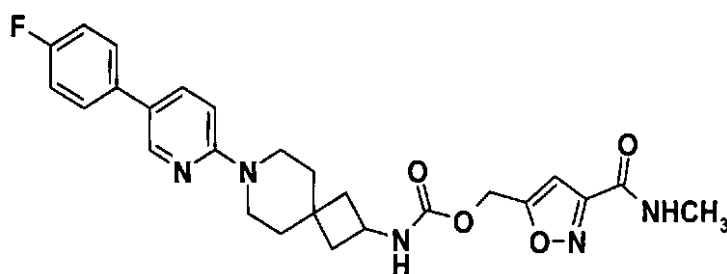
LC-MS : M+H = 494

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

52

Ejemplo 10 (Compuesto N° 8)

7-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilcarbamato de
3-(metilcarbamoyl)-isoxazol-5-ilmetilo



10.1. 7-(5-Bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]nonan-2-ol

En un tubo sellado, se introducen 0,24 g (1,35 mmoles) de 5-bromo-2-fluoro-piridina, 0,20 g (1,13 mmoles) de hidrocloreuro de 7-aza-espiro[3.5]nonan-2-ol (patente japonesa JP 2003246780) y 0,51 g (3,94 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 3 ml de acetonitrilo. Se añade 1 ml de DMF, después se calienta a 95°C, durante 12 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se recoge la mezcla de reacción en acetato de etilo y agua. Se separa la fase acuosa, después 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 líquido filtrado a presión reducida. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano y metanol y amoníaco al 28%, se obtienen así 0,138 g de producto puro en forma de goma incolora.

LC-MS : M+H = 298

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,10 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 6,50 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,30 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).

10.2. 7-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]nonan-2-ol

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.7.). A partir de 0,138 g (0,46 mmoles) de 7-(5-bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]nonan-2-ol, obtenido en la etapa 10.1, 0,078 g (0,56 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, 0,454 g (1,39 mmoles) de carbonato de cesio en suspensión en 3 ml de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y agua. Se añaden a continuación 0,038 g (0,05 mmoles) de $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. Se obtienen así 0,101 g de producto puro en forma de polvo gris.

Pf (°C): 139-141°C

LC-MS : M+H = 313

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,30 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 6,60 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,30 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).

10.3. Metanosulfonato de 7-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.2.). A una

disolución de 2,43 g (7,78 mmoles) de 7-[5-(4-fluorofenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]nonan-2-ol, obtenido en la etapa 10.2, en 25 ml de diclorometano, se añaden 3,25 ml (23,34 mmoles) de trietilamina, después 0,91 ml (11,67 mmoles) de cloruro de mesilo. Se obtienen 3,03 g de producto en forma de aceite amarillo, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

10.4. 2-Azido-7-[5-(4-fluorofenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]nonano

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.3.). A partir de 7,66 g (19,62 mmoles) de metanosulfonato de 7-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilo, preparado en la etapa 10.3 y 3,83 g (58,85 mmoles) de nitrato de sodio en 28 ml de *N,N*-dimetilformamida. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 6,60 g de producto en forma de aceite marrón.

10.5. 7-[5-(4-Fluorofenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilamina

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.4.). A partir de 6,60 g (19,56 mmoles) de 2-azido-7-[5-(4-fluorofenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]nonano, obtenido en la etapa 10.4, en 28 ml de etanol, se añaden 0,81 g (3,91 mmoles) de catalizador de Lindlar (PdCaCO_3). Se obtienen así 3,89 g de producto puro en forma de polvo de color amarillo.

PF (°C): 120-122°C

LC-MS : M+H = 312

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,45 (s, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 3,70-3,40 (m, 5H); 2,35 (m, 4H); 1,80-1,50 (m, 6H).

10.6. 7-[5-(4-Fluorofenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilcarbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 en la etapa 1.1. A partir de 1,08 g (3,47 mmoles) de 7-[5-(4-fluorofenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilamina, descrito en la etapa precedente (etapa 10.5), 1,34 g (4,16 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 4.1, 1,12 g (8,67 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,212 g (1,73 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol, se obtienen así 0,847g de producto puro en forma de sólido blanco.

PF (°C): 219-221°C

LC-MS : M+H = 493

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,90-7,70 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).

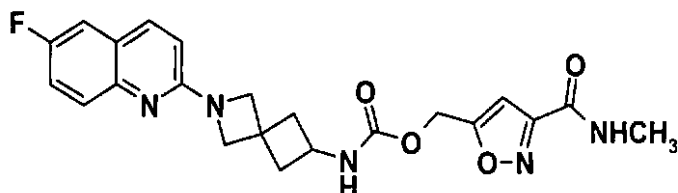
Ejemplo 11 (Compuesto N° 15)

2-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-2-aza-espiro[3.3]hept-6-ilcarbamato

de

54

3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo



11.1. 5,5-Dicloro-6-oxo-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla que contiene 7,98 g (47,16 moles) de 3-metilen-azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (patente internacional WO 2008124085) y 36,48 g (282,94 mmoles) de amalgama de Zinc-Cobre en suspensión, en 200 ml de éter, se añaden a 0°C y gota a gota, 28,42 ml (254,65 mmoles) de cloruro de tricloro-acetilo disueltos en 70 ml de dimetoxietano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente, durante 12 horas. Se vierte la mezcla a continuación en porciones pequeñas, en una disolución de carbonato de sodio a 0°C. Se filtra sobre celite la disolución obtenida y se enjuaga abundantemente con agua y éter. Se separa a continuación la fase acuosa, se extrae varias veces con éter. Se secan sobre sulfato de sodio las fases orgánicas reunidas y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Después de la evaporación del disolvente, se utiliza el producto obtenido en forma de aceite marrón, tal cual en la etapa siguiente.

11.2. 6-Oxo-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución que contiene 13,21 g (47,15 mmoles) de 5,5-dicloro-6-oxo-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa precedente, en 250 ml de metanol, se añaden 15,13 g (0,283 mmoles) de cloruro de amonio. Se deja enfriar el medio de reacción en un baño de hielo/agua y se añaden 30,83 g (0,471 mmoles) de Zinc. Después de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtra sobre celite y se enjuaga con metanol. Se evapora a sequedad el líquido filtrado. Se recoge el residuo obtenido en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se secan sobre sulfato de sodio las fases orgánicas reunidas y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Después de la evaporación del disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 90/10 de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen así 1,78 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF (°C): 117-119°C

LC-MS : M+H = 212

RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 4,05 (s, 4H); 3,30 (s, 4H); 1,40 (s, 9H).

11.3. 6-Hidroxí-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 en la etapa 6.1. A partir de 1,40 g (6,63 mmoles) de 6-oxo-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 11.2, disuelto en 17 ml de metanol y 0,376 g (9,94 mmoles) de borohidruro de sodio. Después de la evaporación del disolvente y cristalización en una

mezcla 70/30 de éter de petróleo y éter diisopropílico, se obtienen 1,18 g del producto esperado en forma de polvo blanco.

PF (°C): 131-133°C

LC-MS : M+H = 214

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 5,00 (s, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,75 (d, 4H); 2,40 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).

11.4. 6-Metanosulfonato de 2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 en la etapa 6.2. A partir de 0,97 g (4,55 mmoles) de 6-hidroxi-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 11.3, disuelto en 40 ml de diclorometano, 0,70 ml (5,00 mmoles) de trietilamina y 0,39 ml (5,00 mmoles) de cloruro de mesilo y después de purificación sobre columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de mezcla de 90/10 a 70/30 de ciclohexano y acetato de etilo, se obtienen 0,790 g de producto, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

11.5. 6-Azido-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 en la etapa 2.1. A partir de 0,780 g (2,68 mmoles) de 6-metanosulfonato de 2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa 11.4 y 0,350 g (5,35 mmoles) de nitruro de sodio en 8 ml de *N,N*-dimetilformamida, se obtienen 0,63 g de producto, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

11.6. 6-Amino-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.4.). A partir de 0,638 g (2,68 mmoles) de 6-azido-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 11.5, en 11 ml de etanol, se añaden 0,276 g (1,34 mmoles) de catalizador de Lindlar (PdCaCO_3). Después de purificar en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%, se obtienen 0,330 g del producto puro en forma de polvo blanco.

PF (°C): 50-53°C

LC-MS : M+H = 213

RMN de ^1H (DMSO+ D_2O) δ (ppm): 3,80 (s, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,10 (m, 1H); 2,30 (t, 2H); 1,75 (t, 2H); 1,40 (s, 9H).

11.7. 6-(3-Etoxicarbonil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 0,226 g (1,32 mmoles) de 5-hidroximetil-isoxazol-3-carboxilato de etilo en 10 ml de dicloroetano, se añaden 0,341 g (2,64 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,265 g (1,32 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Se continúa con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añaden 0,280 g

(1,32 mmoles) de 6-amino-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 11.6, en disolución, en 4 ml de dicloroetano. Se continúa con agitación a temperatura ambiente, durante 4 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 de sosa (1 N), después con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Después de evaporar el disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol.

Se obtienen así 0,42 g de producto puro en forma de sólido amorfo.

LC-MS : M+H = 410

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 7,70 (d, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,40 (m, 3H); 3,85 (m, 2H); 3,75 (s, 2H); 2,40 (t, 2H); 2,10 (t, 2H); 1,40-1,20 (m, 12H).

11.8. Trifluoroacetato de 5-(2-aza-espiro[3.3]hept-6-ilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 en la etapa 6.6. A partir de 0,42 g (1,03 mmoles) de 6-(3-etoxicarbonil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-2-aza-espiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 11.7 y 0,86 ml (10,26 mmoles) de una disolución de ácido trifluoroacético, se obtienen 0,43 g de producto en forma de trifluoroacetato, utilizado tal cual en la etapa 11.9, a continuación.

11.9. 5-[2-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-2-aza-espiro[3.3]hept-6-ilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.6.). A partir de 0,43 g (1,03 mmoles) de trifluoroacetato de 5-(2-aza-espiro[3.3]hept-6-ilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 11.8, 0,187 g (1,03 mmoles) de 2-cloro-6-fluoro-quinolina y 0,399 g (3,09 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y después de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol. Se obtienen así 0,15 g de producto puro en forma de sólido beige.

LC-MS : M+H = 455

PF(°C) : 107-109°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,05 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,70 (d, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,40 (c, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,90 (m, 1H); 2,50 (t, 2H); 2,20 (t, 2H); 1,35 (t, 3H).

11.10. 2-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-2-aza-espiro[3.3]hept-6-ilcarbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

En un tubo sellado, una disolución de 0,130 g (0,28 mmoles) de 5-[2-(6-fluoro-quinolin-2-il)-2-aza-espiro[3.3]hept-6-ilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo,

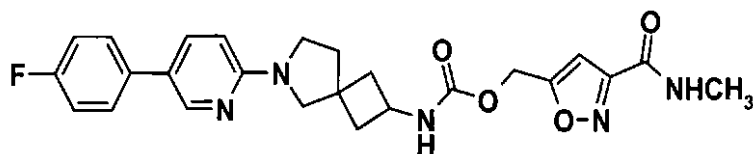
preparado en la etapa 11.9, en 4,13 ml (28,01 mmoles) de una disolución de metilamina (8 M) en etanol, se agita a temperatura ambiente, durante 5 horas. Se evapora a sequedad. Se cristaliza el residuo obtenido en éter en caliente. Se filtra el precipitado así formado, después se enjuaga abundantemente con éter. Después de secar a vacío a aproximadamente 60°C, se obtienen 0,05 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF (°C) : 167-169°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,75 (d, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,05 (s, 2H); 3,95 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,50 (t, 2H); 2,20 (t, 2H).

Ejemplo 12 (Compuesto N° 17)

{6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero I)



12.1 2-metanosulfoniloxi-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (isómero 1 y 1').

Los isómeros 1 y 1' del 2-metanosulfoniloxi-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo, preparado según el método descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.2.), se separan por columna cromatográfica sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20. Se obtienen así 1,69 g del isómero 1 en forma de sólido blanco y 1,62 g del isómero 1' en forma de sólido blanco.

Isómero 1

PF (°C) : 76-78°C

LC-MS : M+H = 306

R_f = 0,35 (Acetato de etilo / ciclohexano : 50 / 50)

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 5,08 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,15 (s, 3H); 2,42 (m, 2H); 2,22 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).

Isómero 1'

PF (°C) : 79-82°C

LC-MS : M+H = 306

R_f = 0,29 (Acetato de etilo / ciclohexano : 50 / 50)

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 5,00 (m, 1H); 3,22 (m, 4H); 3,12 (s, 3H); 2,36 (m, 2H); 2,22 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,35 (s, 9H).

12.2 2-Azido-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (isómero 2')

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.3.). A

partir de 1,62 g (5,30 mmoles) de 2-metanosulfonilo-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato (isómero 1'), descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.1) y 0,68 g (10,61 mmoles) de azida de sodio, se obtiene el producto en forma de aceite amarillo, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

12.3 2-Amino-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (isómero 3')

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.4). A partir de 1,33 g (5,30 mmoles) de 2-azido-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (isómero 2') y 0,54 g (2,65 mmoles) de catalizador de Lindlar (PdCaCO_3), se obtienen 0,70 g de producto en forma de aceite.

LC-MS : $M+H = 227$

RMN de ^1H ($\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$) δ (ppm): 3,24 (m, 1H); 3,15 (m, 4H); 2,12 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,36 (s, 9H).

12.4 2-(3-Carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (isómero 4')

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.2). A partir de 0,70 g (3,09 mmoles) de 2-amino-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (isómero 3') y 1,04 g (3,09 mmoles) de 5-(4-nitro-fenoxicarboniloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo, se obtienen 1,10 g de producto en forma de goma.

LC-MS : $M+H = 424$

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 7,80 (da, 1H); 6,92 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,35 (c, 2H); 3,98 (m, 1H); 3,21 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,30 (t, 3H).

12.5 Trifluoroacetato de 5-(6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 5')

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.6). A partir de 1,10 g (2,60 mmoles) de 2-(3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo (isómero 4') y 2,19 ml (25,98 mmoles) de ácido trifluoroacético, se obtiene el producto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

12.6 5-[6-(5-Bromo-piridin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 6')

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.6.). A partir de 0,43 g (1,03 mmoles) de trifluoroacetato de 5-(6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 5'), obtenido en la etapa 12.5, 0,45 g (2,60 mmoles) de 2-fluoro-5-bromo-piridina y después de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 97/3 de diclorometano y metanol, se obtienen 0,68 g de producto puro en forma de aceite.

12.7 5-{6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil}-

isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 7')

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.7). A partir de 0,68 g (1,42 mmoles) de 5-[6-(5-bromo-piridin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 6') y 0,23 g (1,70 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, 1,38 g (4,26 mmoles) de carbonato de cesio y 0,11 g (0,14 mmoles) de $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, se obtienen 0,32 g de un sólido blanco.

PF (°C) = 164-166

LC-MS : M+H = 495

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 8,40 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,22 (t, 2H); 6,89 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,35 (c, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H); 1,30 (t, 3H).

12.8 {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoiil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero I)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.9). A partir de 0,3 g (0,61 mmoles) de 5-{6-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiiloximetil}-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 7') y 15 ml de una disolución de metilamina en tetrahidrofurano (1 M) a temperatura ambiente. Se obtienen 0,21 g de producto en forma de un sólido blanco.

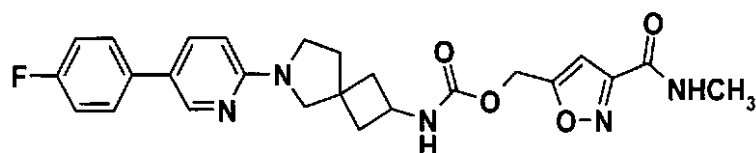
LC-MS: M+H = 480

PF(°C): 203-205

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,81 (m, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,25 (t, 2H); 6,78 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,08 (m, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 1,99 (m, 4H).

Ejemplo 13 (Compuesto N° 18)

{6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoiil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero II)



13.1 2-Azido-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 2)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.3). A partir de 2,49 g (8,15 mmoles) de 2-metanosulfonilo-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato (isómero 1), descrito en el ejemplo 12 (etapa 12.1) y 1,07 g (16,31 mmoles) de azida de sodio, se obtiene el producto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

13.2 2-Amino-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 3)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.4). A partir de 2,05 g (8,15 mmoles) de 2-azido-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo

(isómero 2) y 0,84 g (4,08 mmoles) de catalizador de Lindlar (PdCaCO_3), se obtienen 1,11 g de producto en forma de aceite amarillo.

LC-MS: $M+H = 227$

RMN de ^1H ($\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$) δ (ppm): 3,25 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).

13.3 2-(3-Carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 4)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.2). A partir de 1,11 g (4,90 mmoles) de 2-amino-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 3) y 1,64 g (4,90 mmoles) de 5-(4-nitro-fenoxicarboniloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo, se obtienen 1,65 g de producto en forma de goma.

LC-MS: $M+H = 424$

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 7,75 (t ancho, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,35 (c, 2H); 3,99 (m, 1H); 3,21 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,19 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,32 (t, 3H).

13.4 Trifluoroacetato de 5-(6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 5)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.6). A partir de 1,65 g (3,90 mmoles) de 2-(3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-6-aza-espiro[3.4]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo (isómero 4) y 3,28 ml (38,96 mmoles) de ácido trifluoroacético, se obtiene el producto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

13.5 5-[6-(5-Bromo-piridin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 6)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.6). A partir de 1,7 g (3,90 mmoles) de trifluoroacetato de 5-(6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 5), 0,68 g (3,90 mmoles) de 2-fluoro-5-bromo-piridina y después de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol. Se obtiene así 1,00 g de producto puro en forma de goma.

LC-MS : $M+H = 479$

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,11 (s, 1H); 7,80 (d ancho, 1H); 7,60 (d, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,39 (c, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,39 (m, 2H); 3,31 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); 2,01 (m, 4H); 1,30 (t, 3H).

13.6 5-{6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 7)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.7). A partir de 1,00 g (2,09 mmoles) de 5-[6-(5-bromo-piridin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilcarbamoiloximetil]-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero 6) y 0,29 g (2,09 mmoles) de ácido 4-

fluorofenilborónico, 2,03 g (6,26 mmoles) de carbonato de cesio y 0,17 g (0,21 mmoles) de $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, se obtienen 0,50 g de una goma después de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 90/10 de ciclohexano y acetato de etilo.

LC-MS : $\text{M}+\text{H} = 495$

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,39 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,22 (t, 2H); 6,90 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,38 (c, 2H); 4,06 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,00 (m, 4H); 1,32 (t, 3H).

13.7 {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo (isómero II)

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.9). A partir de 0,50 g (1,01 mmoles) de 5-{6-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamoiloximetil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo (isómero I) y 25 ml de una disolución de metilamina en tetrahidrofurano (1 M) a temperatura ambiente. Se obtienen 0,32 g de producto en forma de sólido blanco.

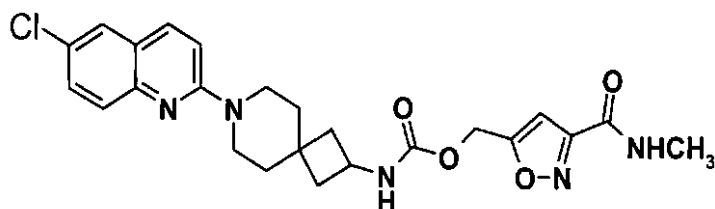
PF(°C) : 194-196

LC-MS : $\text{M}+\text{H} = 480$

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H); 8,38 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,23 (t, 2H); 6,78 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,08 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,78 (d, 3H); 2,25 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).

Ejemplo 14 (Compuesto N° 19)

[7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo



14.1 2-Hidroxiimino-7-aza-espiro[3.5]nonan-7-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 1,00 g (4,18 mmoles) de 2-Oxo-7-aza-espiro[3.5]nonan-7-carboxilato de terc-butilo (patente de EE.UU. 6.498.159) en 60 ml de etanol, se añaden 0,58 g (8,36 mmoles) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 1,15 g (8,36 mmoles) de carbonato de potasio, después se continúa con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en diclorometano y agua, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con diclorometano y se secan las fases orgánicas juntas sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 99/1/0,1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%. Se obtienen así 0,831 g de producto puro en forma de polvo blanco.

LC-MS: M+H = 255

PF(°C): 117-119

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3,30 (m, 4H); 2,60 (d, 4H); 1,55 (m, 4H); 1,40 (s, 9H).

14.2 2-Amino-7-aza-espiro[3.5]nonan-7-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 0,50 g (1,97 mmoles) de 2-Hidroxiimino-7-aza-espiro[3.5]nonan-7-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa precedente, en 32 ml de una disolución de amoníaco 7 N en metanol. Se añaden a continuación 0,11 g (1,97 mmoles) de Níquel Raney. El medio de reacción se pone en un aparato de Parr en atmósfera de hidrógeno [138 kPa (20 Psi)], a temperatura ambiente, durante 2 horas y 30 minutos. Se filtra sobre büchner, después se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se recoge el residuo en 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, después se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%. Se obtienen así 0,39 g de producto puro en forma de aceite incoloro.

LC-MS: M+H = 241

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 3,40 (m, 1H); 3,30-3,10 (m, 4H); 2,25-2,15 (m, 2H); 1,70 (s ancho, 2H); 1,50-1,35 (m, 6H); 1,30 (m, 9H).

14.3 2-Etoxicarbonilamino-7-aza-espiro[3.5]nonan-7-carboxilato de terc-butilo

A una disolución que contiene 10,00 g (41,61 mmoles) de 2-Amino-7-aza-espiro[3.5]nonan-7-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa precedente, 13,44 g (104,02 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,51 g (4,16 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 300 ml de 1,2-dicloroetano, enfriado a aproximadamente 0°C, se añaden gota a gota 4,96 g (45,77 mmoles) de cloroformiato de etilo. Se continúa con agitación, a 0°C, durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 12 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 amonio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Después de evaporar el disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 99/1/0,1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%. Se obtienen así 8,728 g de producto puro en forma de aceite de color marrón.

LC-MS: M+H = 313

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 4,80 (s ancho, 1H); 4,10 (m, 3H); 3,30 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 1,60 (m, 6H); 1,50 (s, 9H); 1,25 (t, 3H).

14.4 Hidrocloruro de (7-Aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de etilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.5). A partir de 8,63 g (27,62 mmoles) de 2-etoxicarbonilamino-7-aza-espiro[3.5]nonan-7-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa precedente y 27,62 ml (110,50 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y después de filtración sobre frit y lavado con éter, se obtienen 5,18 g de producto en forma de hidrocloreuro.

LC-MS: M+H = 249

PF(°C): 238-240

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm): 8,80 (s ancho, 1H); 7,40 (d, 1H); 3,90 (m, 3H); 2,80 (m, 4H); 2,10 (m, 2H); 1,60 (m, 6H); 1,25 (t, 3H).

14.5 [7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbarnato de etilo

En un tubo sellado, se introducen 0,166 g (0,78 mmoles) de (7-Aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbarnato de etilo, obtenido en la etapa precedente y se utiliza en forma de base, 0,155 g (0,78 mmoles) de 2-cloro-6-cloro-quinolina y 0,113 g (0,82 mmoles) de carbonato de potasio en 2 ml de DMSO. Se calienta a continuación a 130°C, durante 12 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se recoge la mezcla de reacción en 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 líquido filtrado a presión reducida. Después de evaporar el disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 98/2/0,2 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%. Se obtienen así 0,151 g de producto puro en forma de polvo.

LC-MS: M+H = 374

PF (°C): 137-139

RMN de ^1H (CDCl₃) δ (ppm): 7,80 (d, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,10 (d, 1H); 4,80 (s ancho, 1H); 4,20 (m, 3H); 3,70 (m, 4H); 2,50 (m, 2H); 1,90-1,60 (m, 6H); 1,30 (t, 3H).

14.6 7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilamina

A una disolución de 0,242 g (0,65 mmoles) de [7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbarnato de etilo, obtenido en la etapa 12.5, en 3,25 ml de Etanol/Agua (1/1), se añaden, a temperatura ambiente, 0,726 g (12,95 mmoles) de hidróxido de potasio. Se calienta a continuación a 110°C, durante 12 horas. Se añaden 0,363 g (6,47 mmoles) de hidróxido de potasio y se deja agitar 3 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en diclorometano y una disolución de ácido clorhídrico 1 N. Se lava la fase acuosa ácida con diclorometano, después se alcaliniza con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N que se extrae varias veces con diclorometano. Se secan a continuación las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se obtienen así

0,188 g del producto esperado en forma de aceite.

LC-MS: M+H = 302

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,00 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 3,60 (m, 4H); 3,30 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,50-1,30 (m, 6H).

14.7 [7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 en la etapa 1.1. A partir de 0,181 g (0,60 mmoles) de 7-(6-cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilamina, descrito en la etapa precedente (etapa 12.6), 0,231 g (0,72 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 4.1, 0,194 g (1,50 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,037g (0,30 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 6 ml de 1-2 dicloroetano y después de cristalización con éter, se filtra el producto sobre frit, se enjuaga con éter y se seca a vacío a aproximadamente 70°C. Se obtienen así 0,220 g de producto puro en forma de polvo blanco.

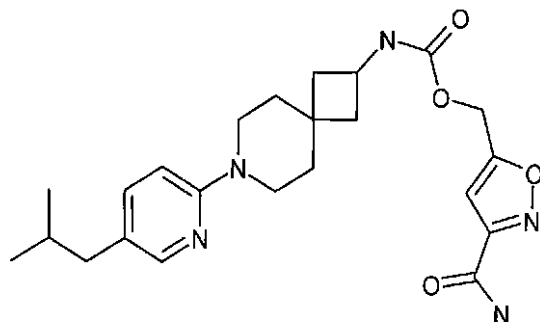
LC-MS: M+H = 484

PF(°C): 194-196

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s ancho, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,75-3,55 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,70-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 15 (Compuesto N° 31)

[7-(5-Bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-



15.1. [7-(5-Bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de etilo

En un tubo sellado, se introducen 0,60 g (2,41 mmoles) de hidrocloreuro de (7-aza-espiro[3.5]non-2-il)-carbamato de etilo, obtenido en la etapa 14.4 (ejemplo 14), 0,57 g (2,41 mmoles) de 2,5-dibromo-piridina y 0,70 g (5,07 mmoles) de carbonato de potasio en 2 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta a continuación a 130°C, durante 15 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se recoge el medio de reacción con una disolución saturada de cloruro de sodio, después se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se purifica el

residuo obtenido por cromatografía sobre placas preparativas, eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 99/1/0,1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%.

Se obtienen así 0,75 g de producto puro en forma de polvo.

PF (°C): 113-115°C

15.2 {7-[5-(2-Metil-propenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de etilo

Se procede según el método descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.7). A partir de 0,50 g (1,36 mmoles) de [7-(5-bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de etilo, preparado en la etapa precedente, 0,33 ml (1,63 mmoles) de 2-metil-1-propenilboronato de pinacol (comercial), 1,33 g (4,07 mmoles) de carbonato de cesio, en suspensión en 9 ml de una mezcla 9/1 de tetrahidrofurano y agua, 0,11 g (0,14 mmoles) de $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ y después de purificación sobre columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 99/1/0,1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%, se obtienen 0,39 g del producto esperado en forma de cera.

15.3 [7-(5-Isobutil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de etilo

A una disolución de 0,37 g (1,08 mmoles) de {7-[5-(2-metil-propenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de etilo, obtenido en la etapa precedente, en 15 ml de metanol, se añaden 0,05 g (0,45 mmoles) de Paladio sobre carbono. Se pone el medio de reacción en un aparato de Parr en atmósfera de hidrógeno [69 kPa (10 Psi)] a temperatura ambiente, durante 2 horas. Se filtra sobre büchner, después se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se obtienen así 0,37 g del producto esperado en forma de cera amarilla.

15.4 7-(5-Isobutil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilamina

A una disolución de 0,37 g (1,08 mmoles) de [7-(5-isobutil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de etilo, en 5 ml de etanol/agua (1/1), se añaden, a temperatura ambiente, 1,21 g (21,65 mmoles) de hidróxido de potasio. Se calienta a continuación a 110°C, durante 15 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se concentra a presión reducida. Se recoge el medio de reacción en una disolución saturada de cloruro de sodio y diclorometano, se separa la fase acuosa, se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de evaporación a presión reducida y purificación sobre columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 96/4/0,4 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%, se obtienen 0,27 g del producto esperado en forma de cera.

LC-MS: M+H = 274

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,00 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 3,50 (m, 3H); 3,40 (m, 2H); 2,30 (m, 4H); 1,80 (m, 1H); 1,70 (m, 4H); 1,50 (m, 4H); 0,90 (d, 6H).

15.5 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, 1,71 ml (21,11 mmoles) de piridina y 0,17 g (1,41 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina en 15 ml

de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas porciones 2,84 g (14,07 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Se mantiene el medio con agitación a 0°C, durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtra el precipitado formado, después se enjuaga abundantemente con diisopropil éter. Después de secar a vacío a aproximadamente 60°C, se obtienen 3,12 g del producto esperado en forma de sólido blanco, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

PF (°C): 143-145

RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) 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).

15.6 [7-(5-Isobutil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 en la etapa 1.1. A partir de 0,26 g (0,95 mmoles) de 7-(5-isobutil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilamina, obtenida en la etapa 15.4, 0,35 g (1,15 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 15.5, 0,42 ml (2,39 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,06 g (0,48 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, en 9 ml de 1,2-dicloroetano, se obtienen 0,35 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C): 178-180°C

LC-MS: M+H = 442

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (m, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,75 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 3H); 1,55 (m, 4H); 0,85 (d, 6H).

Ejemplo 16 (Compuesto N° 40)

[6-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

16.1 1-Benciloxycarbonilamino-6-aza-espiro[2.5]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo

Se ponen en disolución 5,00 g (19,58 mmoles) de 6-aza-espiro[2.5]octan-1,6-dicarboxilato de 6-*terc*-butilo (comercial) en 11 ml de tolueno, después a 0°C en argón, 2,99 ml (21,54 mmoles) de trietilamina y se añaden 4,66 ml (21,54 mmoles) de azida difenilfosfónica. Se deja volver a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora 30 a 110°C. Se añade a continuación alcohol bencílico (2,23 ml; 21,54 mmoles), después se agita la mezcla a 110°C, durante 15 horas.

Después de volver a temperatura ambiente, se añade una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae la mezcla en éter dietílico, después se lavan las fases orgánicas reunidas, sucesivamente, con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de evaporación a presión reducida y

purificación sobre columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 98/2/0,2 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%, se obtienen 5,50 g del producto esperado en forma de aceite amarillo.

LC-MS : M+H = 361

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 7,40 (m, 5H); 5,10 (s, 2H); 3,45-3,20 (m, 4H); 2,40 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,30 (m, 3H); 1,20 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,45 (m, 1H).

16.2 (6-Aza-espiro[2.5]oct-1-il)-carbamato de bencilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.5). A partir de 5,50 g (15,28 mmoles) de 1-benciloxycarbonilamino-6-aza-espiro[2.5]octan-6-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la etapa precedente y 15,28 ml (61,10 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y después de extracción alcalina, se obtienen 3,56 g de producto en forma de polvo amarillo claro.

LC-MS : M+H = 261

PF (°C) : 223-225

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 7,40 (m, 6H); 5,10 (s, 2H); 3,00 (m, 3H); 2,40 (m, 2H); 1,60 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,70-1,40 (m, 2H).

16.3 [6-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-il]-carbamato de bencilo

En un matraz, se introducen 0,60 g (2,30 mmoles) de (6-aza-espiro[2.5]oct-1-il)-carbamato de bencilo, obtenido en la etapa precedente, 0,36 ml (3,00 mmoles) de 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina y 0,80 ml (4,61 mmoles) de diisopropiletilamina en 17 ml de acetonitrilo y 3 ml de dimetilformamida. Se calienta a continuación a 95°C, durante 15 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, después se recoge la mezcla de reacción en 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 líquido filtrado a presión reducida. Después de la evaporación del disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 99/1/0,1 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%. Se obtienen así 0,88 g de producto en forma de aceite.

LC-MS : M+H = 407.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,70 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 4H); 7,20 (m, 1H); 7,00 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,50 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 1,75 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)

16.4 6-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-ilamina

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.5). A partir de 0,86 g (2,13 mmoles) de [6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-il]-

carbamato de bencilo, obtenido en la etapa precedente y 3,74 ml (21,33 mmoles) de una disolución de ácido bromhídrico al 35% en ácido acético y después de extracción alcalina y organización en éter dietílico, se obtienen 0,32 g del producto en forma de polvo blanco.

PF (°C) : 243-245°C

LC-MS : M+H = 273

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (d, 1H); 8,15 (s ancho, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,80 (m, 1H).

16.5 [6-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 en la etapa 1.1. A partir de 0,15 g (0,55 mmoles) de 6-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-ilamina, obtenido en la etapa 16.4, 0,20 g (0,66 mmoles) de 4-nitro-fenil-carbonato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 15.5, 0,24 ml (1,38 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,03 g (0,28 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina, en 5 ml de 1,2-dicloroetano, se obtienen 0,15 g de producto puro en forma de polvo blanco, después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 100/0/0 a 98/2/0,2 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%.

PF (°C) : 183-185°C

LC-MS : M+H = 441

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (d, 1H); 8,15 (s ancho, 1H); 7,85 (s ancho, 1H); 7,70 (s a, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)

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

En esta tabla:

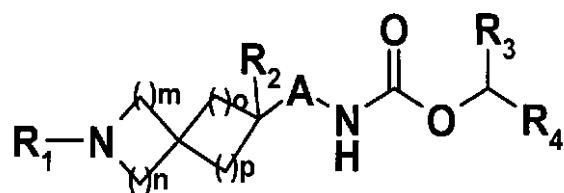
- todos los compuestos están en forma de base libre,

los compuestos N° 10 y 11 son mezclas de isómeros. El compuesto N° 12 está en forma de isómero I mientras que el compuesto N° 13 está en forma de isómero II. El compuesto N° 17 está en forma de isómero I mientras que el compuesto N° 18 está en forma de isómero II. Los compuestos 16, 21 y 22 están en forma de un isómero. Estos isómeros corresponden a los isómeros de posición de la cadena -A-NH- con respecto a la cadena -(CH₂)_nN-.

- la columna « PF (°C) » muestra los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C).

El compuesto 26 está en forma de sal.

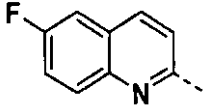
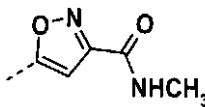
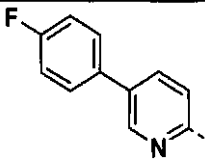
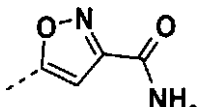
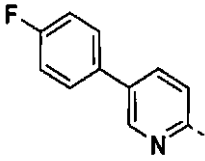
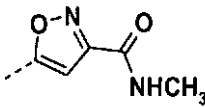
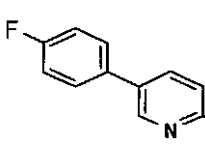
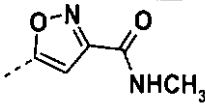
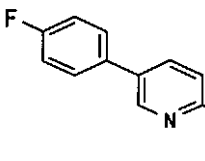
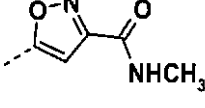
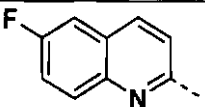
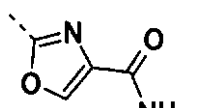
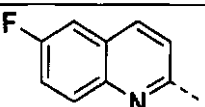
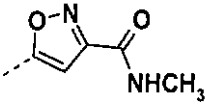
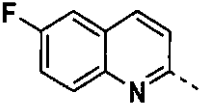
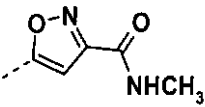
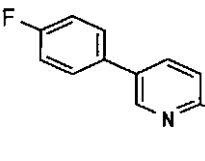
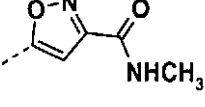
47
Tabla 1



(I)

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
1.		2	2	1	1	enlace	H	H		107-109°C
2.		2	2	1	1	enlace	H	H		226-228°C
3.		2	2	1	1	enlace	H	H		167-169°C
4.		2	2	1	1	enlace	H	H		165-167°C
5.		2	2	1	1	enlace	H	H		216-218°C
6.		2	2	1	1	CH ₂	H	H		190-192°C
7.		2	2	1	1	CH ₂	H	H		134-136°C
8.		2	2	1	1	enlace	H	H		219-221°C

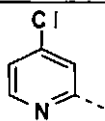
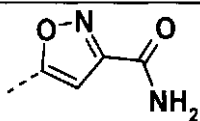
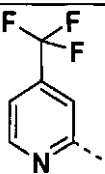
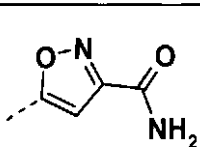
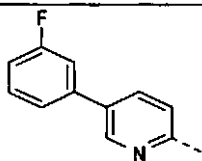
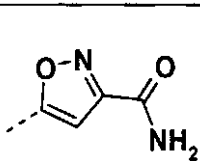
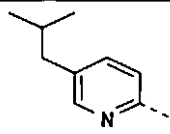
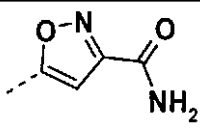
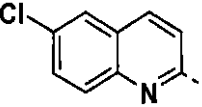
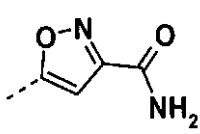
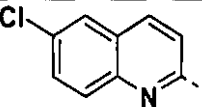
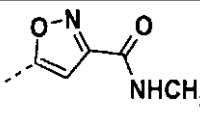
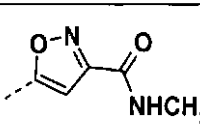
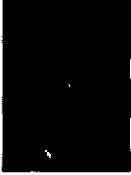
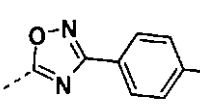
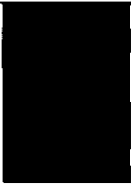
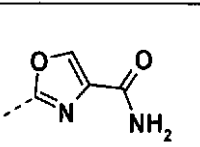
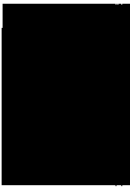
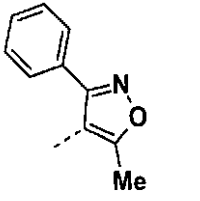
70

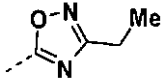
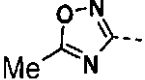
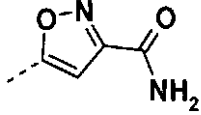
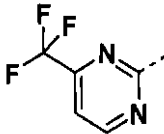
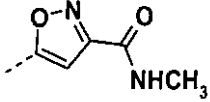
N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
9.		2	2	1	1	enlace	H	H		193- 195°C
10.		2	1	1	1	enlace	H	H		216- 218°C
11.		2	1	1	1	enlace	H	H		184- 186°C
12.		2	1	1	1	CH ₂	H	H	 isómero I	171- 173°C
13.		2	1	1	1	CH ₂	H	H	 isómero II	180- 182°C
14.		2	2	1	1	enlace	H	H		188- 190°C
15.		1	1	1	1	enlace	H	H		167- 169°C
16.		2	1	1	1	CH ₂	H	H		102- 104°C
17.		2	1	1	1	enlace	H	H	 isómero I	203- 205°C

71

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
18.		2	1	1	1	enlace	H	H		194- 196°C
									isómero II	
19.		2	2	1	1	enlace	H	H		194- 196°C
20.		1	1	1	1	enlace	H	H		239- 241°C
21.		2	1	1	1	enlace	H	H		175- 177°C
22.		2	1	1	1	enlace	H	H		167- 170°C
23.		1	1	1	1	enlace	H	H		218- 220°C
24.		2	2	1	1	enlace	H	H		153- 155°C
25.		2	2	1	1	enlace	H	H		145- 147°C
26.		2	2	1	1	enlace	H	H		147- 150°C
27.		2	2	1	1	enlace	H	H		162- 164°C

72

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
28.		2	2	1	1	enlace	H	H		164- 166°C
29.		2	2	1	1	enlace	H	H		162- 164°C
30.		2	2	1	1	enlace	H	H		214- 216°C
31.		2	2	1	1	enlace	H	H		178- 180°C
32.		2	2	1	1	enlace	H	H		216- 218°C
33.		2	2	1	1	CH ₂	H	H		179- 181°C
34.		2	2	1	1	enlace	H	H		116- 118°C
35.		2	2	1	1	enlace	H	H		103,5- 105,5°C
36.		2	2	1	1	enlace	H	H		153,5- 155,5°C
37.		2	2	1	1	enlace	H	H		115,6- 117,6°C

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
38.		2	2	1	1	enlace	H	H		87,6- 89,6°C
39.		2	2	1	1	enlace	H	H		66- 68°C
40.		2	2	1	0	enlace	H	H		183- 185
41.		2	2	1	0	enlace	H	H		165- 167

La tabla 2 a continuación presenta los resultados de los análisis por RMN de ¹H para los compuestos de la tabla 1.

74

Tabla 2

N°	RMN de ¹ H (DMSO o CDCl ₃ 400 MHZ) δ (ppm)
1	8,80 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,30-7,15 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,90 (s ancho, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,70-3,50 (m, 4H); 2,35 (t, 2H); 1,80-1,60 (m, 6H).
2	8,15 (s ancho, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (s ancho, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,70-3,50 (m, 4H); 2,35 (t, 2H); 1,80 (t, 2H); 1,70-1,40 (m, 4H).
3	8,40 (s, 1H); 8,20 (s ancho, 1H); 7,90 (s ancho, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,70-3,50 (m, 4H); 2,35 (t, 2H); 1,80 (t, 2H); 1,70-1,40 (m, 4H).
4	8,10 (s, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m; 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).
5	8,40 (s, 1H); 8,20 (s ancho, 1H); 7,90-7,70 (m, 3H); 7,60 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m; 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).
6	8,15 (s ancho, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,85 (s ancho, 1H); 7,60-7,35 (m, 4H); 7,25 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,40 (m, 1H); 1,90 (t, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,60 (m, 4H).
7	8,70 (s ancho, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 1,90 (t, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).
8	8,70 (s ancho, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,90-7,70 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m; 2H); 1,65-1,45 (m, 4H).
9	8,70 (s ancho, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,70-3,50 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (t, 2H); 1,70 (t, 2H); 1,70-1,50 (m, 4H).
10	8,40 (s, 1H); 8,20 (s ancho, 1H); 7,80 (s ancho, 3H); 7,60 (s, 2H); 7,30 (s, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,50 (t, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,50-3,30 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).
11	8,70 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,30 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,50 (t, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,50-3,30 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).

75

N°	RMN de ^1H (DMSO o CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)
12	8,70 (s ancho, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 2,00 (m, 4H); 1,80 (m, 2H).
13	8,70 (s ancho, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 2,10 (t, 2H); 1,90 (t, 2H); 1,80 (t, 2H).
14	8,60 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,70 (s ancho, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,70-3,50 (m, 4H); 2,35 (m, 2H); 1,80 (t, 2H); 1,70-1,40 (m, 4H).
15	8,70 (s ancho, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,05 (s, 2H); 3,95 (m, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,50 (t, 2H); 2,20 (t, 2H).
16	8,70 (s ancho, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,40 (m, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,55 (t, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,10 (t, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,45 (m, 1H); 2,02 (m, 4H); 1,80 (m, 2H).
17	8,70 (s ancho, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,81 (m, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,25 (t, 2H); 6,78 (s, 1H); 6,50 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,08 (m, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 1,99 (m, 4H).
18	8,70 (s ancho, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,23 (t, 2H); 6,78 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,08 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,78 (d, 3H); 2,25 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).
19	8,70 (s ancho, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,75-3,55 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,70-1,50 (m, 4H).
20	8,40 (s, 1H); 8,15 (s ancho, 1H); 7,80 (m, 3H); 7,65 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,90 (m, 3H); 2,50 (m, 2H); 2,15 (m, 2H).
21	8,70 (s ancho, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,80 (da, 1H); 7,60 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).
22	8,70 (s ancho, 1H); 8,30 (m, 1H); 7,80 (da, 1H); 6,80 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H).

jb

N°	RMN de ^1H (DMSO o CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)
23	8,70 (m, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,90 (s, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H).
24	8,70 (d, 1H); 8,15 (s ancho, 1H); 7,85 (s ancho, 1H); 7,75 (s ancho, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
25	8,40 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,10 (m, 3H); 7,85 (s ancho, 1H); 7,75 (da, 1H); 7,30 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,60 (m, 2H).
26	10,10 (s ancho, 1H); 9,00 (m, 1H); 8,60 (m, 1H); 7,70 (s ancho, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 4H); 3,35 (m, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
27	8,15 (m, 2H); 7,85 (m, 3H); 7,75 (da, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,00 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
28	8,15 (s ancho, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,80 (s ancho, 1H); 7,75 (da, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
29	8,30 (d, 1H); 8,15 (s ancho, 1H); 7,85 (s ancho, 1H); 7,75 (da, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
30	8,50 (s, 1H); 8,15 (s ancho, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,65 (da, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,10 (m, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
31	8,15 (m, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,75 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 3H); 1,55 (m, 4H); 0,85 (d, 6H).
32	8,15 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,55 (m, 2H).
33	8,70 (m, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,30 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,40 (m, 1H); 1,90 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).

N°	RMN de ¹ H (DMSO o CDCl ₃ 400 MHZ) δ (ppm)
34	8,70 (s ancho, 1H); 8,30 (d, 1H); 7,75 (da, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
35	8,30 (d, 1H); 8,10 (m, 2H); 8,95 (da, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,40 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 4H).
36	8,60 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 7,80 (da, 1H); 7,60 (s ancho, 1H); 7,50 (s ancho, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,50 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).
37	8,30 (d, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,55 (m, 4H); 7,10 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,50 (m, 4H); 2,50 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,55 (m, 4H).
38	8,30 (d, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,75 (c, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,25 (t, 3H).
39	8,30 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,60 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,55 (m, 4H).
40	8,70 (d, 1H); 8,15 (s ancho, 1H); 7,85 (s ancho, 1H); 7,70 (s ancho, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)
41	8,70 (m, 2H); 7,70 (s ancho, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)

La tabla 3 a continuación presenta los resultados de los análisis por LCMS para los compuestos de la tabla 1.

Método LC-MS (M+H):

UPLC / TOF - Gradiente 3 min - H₂O / ACN / TFA a: 98%A – T 1, 6 a T 2,1 min : 100% B – T 2,5 a T 3 min : 98% de A Ruta A: H₂O + 0,05% de TFA; Ruta B: ACN + 0,035% de TFA Caudal : 1,0 ml/min - T° = 40°C - Inyección 2µl - Columna Acquity BEH C18 (50*2,1 mm; 1,7 µm)"; 220 nm

Tabla 3

N°	MASA LCUVMS	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	Ión observado
1	427	0,78	MH+
2	454	0,74	MH+

28

3	454	0,95	MH+
4	464	0,82	MH+
5	480	0,84	MH+
6	468	0,78	MH+
7	482	0,80	MH+
8	494	0,87	MH+
9	468	0,76	MH+
10	466	0,80	MH+
11	480	0,83	MH+
12	494	0,88	MH+
13	494	0,88	MH+
14	454	0,71	MH+
15	440	0,73	MH+
16	468	0,77	MH+
17	480	0,83	MH+
18	480	0,83	MH+
19	484	0,83	MH+
20	452	0,86	MH+
21	464	0,77	MH+
22	454	0,83	MH+
23	466	0,89	MH+
24	455	1,24	MH+
25	481	1,15	MH+
26	526	1,11	MH+
27	480	0,92	MH+
28	420	0,76	MH+
29	454	0,95	MH+
30	480	0,92	MH+
31	442	0,91	MH+
32	470	0,87	MH+
33	498	0,97	MH+
34	468	1,16	MH+
35	506	1,24	MH+
36	454	0,85	MH+
37	501	1,25	MH+
38	440	1,06	MH+

29

39	426	0,97	MH+
40	441	1,11	MH+
41	455	1,18	MH+

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar el efecto inhibidor de la enzima FAAH (Hidrolasa de la Amida de los Ácidos Grasos).

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* (1.995), 56, 1.999-2.005 y *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* (2.004), 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 (AEDT) 1 mM). La reacción enzimática se realiza en placas de filtración Multiscreen, de 96 pozos, en un volumen final de 70 µl. El tampón de reacción enriquecido 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 1-³H]. Se añaden sucesivamente a los pozos, tampón de reacción que contiene BSA (43 µl/pozo), los compuestos diluidos ensayados a diferentes concentraciones (7 µl/pozo que contiene 1% de DMSO) y la preparación de membrana (10 µl/pozo o 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 1-³H] (actividad específica de 15-20 Ci/mmol) diluida con anandamida fría (10 µl/pozo, concentración final 10 µM, 0,01 µCi por ensayo). Después de 20 minutos de incubación a 25°C, se detiene la reacción enzimática por adición de una disolución de carbón activo, 5 M, preparada en un tampón de NaCl 1,5 M y HCl 0,5 M (50 µl/pozo). La mezcla se agita 10 minutos, después se recupera la fase acuosa que contiene la etanolamina [1-³H] por filtración a vacío y se cuenta por centelleo líquido.

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan Cl₅₀ (concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática controlada de la FAAH) comprendidas entre 0,001 y 1 µM, por ejemplo los compuestos n° 4, n° 6, n° 8, n° 10, n° 12, n° 19, n° 25, n° 31, n° 40 tienen las Cl₅₀ respectivas de 0,0082, 0,00025, 0,00072, 0,0023, 0,00085, 0,0018, 0,0017, 0,0043, 0,0005 µM.

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, por sus siglas en inglés, 2 mg/kg en una disolución de cloruro de sodio al 0,9% que contiene 5% de etanol) a ratones 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 35 a 80% el número de estiramientos inducidos por la PBQ, en un intervalo de dosis comprendido entre 1 y 30 mg/kg.

Por ejemplo, el compuesto n° 5 de la tabla 1 reduce un 50% el número de estiramientos inducidos por PBQ, a la dosis 30 mg/kg p.o. a los 120 minutos.

La enzima FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2.000), 108, 107-121) cataliza la hidrólisis de los derivados endógenos de amidas y ésteres de diferentes ácidos grasos, tales como *N*-araquidonoiletanolamina (anandamida), *N*-palmitoiletanolamina, *N*-oleoiletanolamina, oleamida o 2-araquidonoilglicerol. Estos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interaccionando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vanilloides.

Los compuestos de la invención bloquean esta ruta 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 incluyendo 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, artrosis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del 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, discinesias, 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, tumores malignos: 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, schwennomas), trastornos del sistema inmunitario, principalmente enfermedades autoinmunitarias: soriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren, espondiloartritis anquilosante, espondiloartritis no diferenciada, enfermedad de Behcet, anemias autoinmunitarias 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, víricas o bacterianas: SIDA, meningitis, enfermedades inflamatorias, principalmente enfermedades articulares: artritis, artritis reumatoide, artrosis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del 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 del 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 incluso 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 materia.

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 :

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

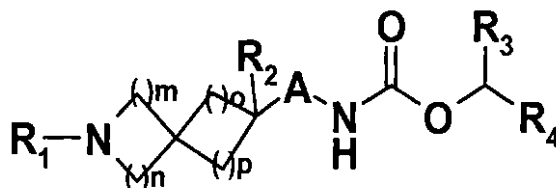
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

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.

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)



(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_8R_9 ;

m , n , o y p representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1, 2 ó 3;

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

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

R_5 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo;

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} , [cicloalquil- C_{3-7}]-alquilen- C_{1-3} , [cicloalquil- C_{3-7}]-[alquilen- 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 , $SO_2NR_8R_9$ u $-O-(alquilen-C_{1-3})-O-$;

R_7 representa un grupo elegido entre un: furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazol, tiadiazol, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazina, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, 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 por uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes entre sí;

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, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo;

estando este grupo opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre: un átomo de halógeno, un grupo alquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , [cicloalquil- C_{3-7}]-alquilen- 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 , $CONR_8R_9$, $CON(R_8)((alquilen-C_{1-3})-NR_{10}R_{11})$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $-O-(alquilen-C_{1-3})-O-$, fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo o pirimidinilo; pudiendo estar los grupos fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo y pirimidinilo sustituidos por 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} , haloalquilo- C_{1-6} , haloalcoxi- C_{1-6} , halotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , [cicloalquil- C_{3-7}]-alquilen- C_{1-3} ;

R_8 y R_9 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6}

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

en el caso de NR_8R_9 , un ciclo elegido entre los ciclos: azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, oxazepina o piperazina, estando este ciclo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo- C_{1-6} o bencilo;

en el caso de NR_8COR_9 , un ciclo lactama; en el caso de $NR_8CO_2R_9$, un ciclo oxazolidinona, oxazinona u oxazepinona; en el caso de $NR_8SO_2R_9$, un ciclo sultame; en el caso de $NR_8SO_2NR_8R_9$, un ciclo dióxido de tiazolidina o dióxido de tiadiazinano;

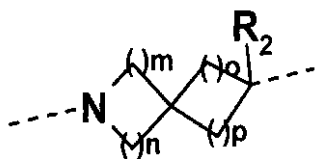
R_{10} y R_{11} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

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

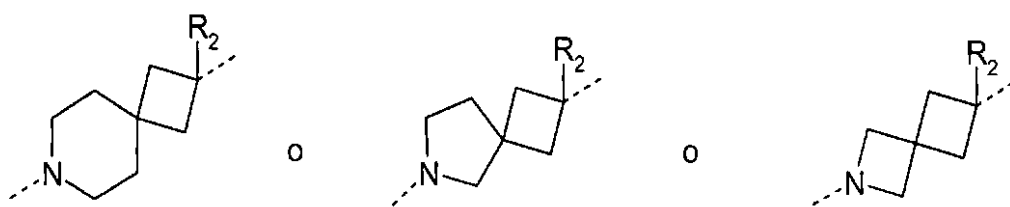
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que R_2 representa un átomo de hidrógeno;

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 por que el grupo:



representa:



siendo R_2 como se definió en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; 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 por que A representa un enlace covalente o un grupo alquileo- 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 por que:

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

R_5 representa un grupo pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo o quinolinilo;

R_6 representa un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C_{1-6} o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R_7 representa un fenilo que puede estar sustituido por uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes entre sí.

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 por que R_3 representa 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 por que:

R_4 representa un grupo elegido entre: un tiazolilo, un oxazolilo, un oxadiazolilo, un isoxazolilo;

estando este grupo opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre un grupo: alquilo- C_{1-6} , $CONR_8R_9$, $CON(R_8)((\text{alquileo-}C_{1-3})-NR_{10}R_{11})$ o un fenilo; estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno;

representando R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

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

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

caracterizado por que se elige entre:

- [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de tiazol-4-ilmetilo;
- [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;
- [7-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;
- [7-(5-Bromo-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;
- {7-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;
- [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-metilcarbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;
- [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-metilcarbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- {7-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;
- {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil}carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil}carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- [7-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 4-carbamoil-oxazol-2-ilmetilo;
- [2-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-2-aza-espiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- [6-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-ilmetil]-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- {6-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il}-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo;
- [7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(metilcarbamoil)-

isoxazol-5-ilmetilo;

{2-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-aza-espiro[3.3]hept-6-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[6-(5-Bromo-piridin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[6-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-6-aza-espiro[3.4]oct-2-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

{2-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-2-aza-espiro[3.3]hept-6-il}-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

{7-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il}-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-isoxazol-5-ilmetilo y su hidrocloreto;

{7-[4-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(4-Cloro-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

{7-[5-(3-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(5-Isobutil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(6-Cloro-quinolin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-ilmetil]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

[7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-(4-fluoro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetilo;

[7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 4-carbamoil-oxazol-2-ilmetilo;

[7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetilo;

[7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 3-etil-

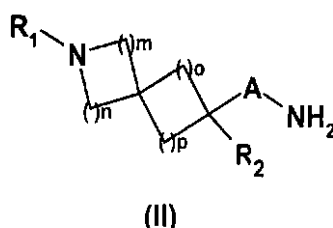
[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetilo;

[7-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-7-aza-espiro[3.5]non-2-il]-carbamato de 5-metil-[1.2.4]oxadiazol-3-ilmetilo;

[6-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-il]-carbamato de 3-carbamoil-isoxazol-5-ilmetilo;

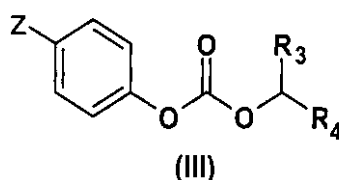
[6-(4-Trifluorometil-pirimidin-2-il)-6-aza-espiro[2.5]oct-1-il]-carbamato de 3-metilcarbamoil-isoxazol-5-ilmetilo.

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):



en la que A, R₁, R₂, m, n, o y p son como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

o con un carbonato de fórmula general (III):



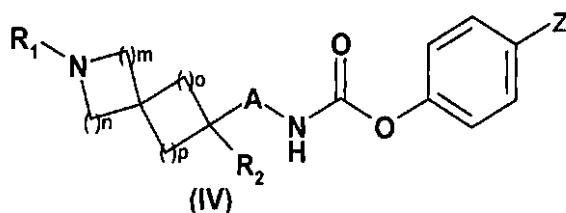
en la que Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R₃ y R₄ son tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

en presencia de una base, en un disolvente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente;

o 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,

para dar lugar al derivado carbamato de fórmula general (IV):



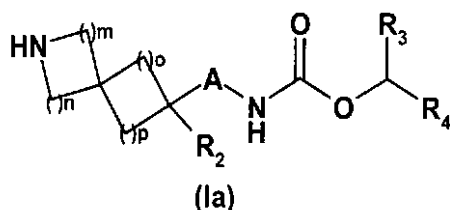
en la que A, R₁, R₂, m, n, o y p son como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,

transformar después 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 R_3 y R_4 son tal como se ha 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. 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 un compuesto de fórmula general (Ia)



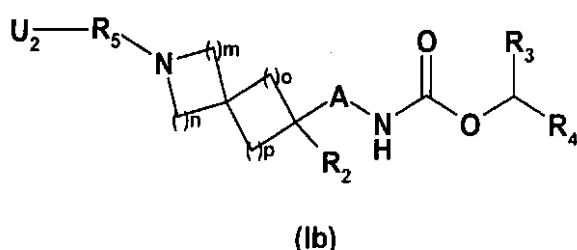
en la que A, R_2 , R_3 , R_4 , m, n, o y p son como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

con un derivado de fórmula general R_1 -U (V), en la que R_1 es tal como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y U_1 representa un átomo de halógeno o un grupo O-triflato,

utilizando las condiciones de reacción de sustitución nucleófila aromática o heteroaromática o utilizando las condiciones de *N*-arilación o *N*-heteroarilación de Buchwald.

11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que R_1 representa un grupo R_5 sustituido principalmente por un grupo R_6 de tipo: alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o [cicloalquil- C_{3-7}]-alquilenio- C_{1-3} o por un grupo R_7 tal como se ha definido en la fórmula general (I), según la reivindicación 1, que comprende la etapa que consiste en:

realizar una reacción de acoplamiento, catalizada mediante un metal de transición, sobre el compuesto de fórmula general (Ib),



en la que A, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m, n, o y p son tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 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 ,

- o por una reacción de tipo Suzuki, por ejemplo mediante un ácido borónico de alquilo, de cicloalquilo, de arilo o de heteroarilo,

- o según una reacción de tipo Stille;

- o por una reacción de tipo Négishi.

12. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en

69

el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.

13. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y 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 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.

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 prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos, vértigos, vómitos, náuseas, trastornos del comportamiento alimentario, patologías neurológicas y psiquiátricas, enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, isquemia renal, tumores malignos, trastornos del sistema inmunitario, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias, víricas o bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, afecciones oculares, afecciones pulmonares, enfermedades gastrointestinales o incontinencia urinaria.

91

Resumen:

Compuesto que responde 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_8R_9 ; m, n, o y p representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1, 2 ó 3; A representa un enlace covalente o un grupo alquileo C_{1-8} ; R_1 representa un grupo de tipo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R_3 representa un átomo de hidrógeno, de flúor, un grupo alquilo- C_{1-6} o un grupo trifluorometilo; R_4 representa un heterociclo de cinco eslabones opcionalmente sustituido; en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Aplicación en terapéutica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/14 C07D417/14 A61K31/438 A61P37/00 A61P29/00
A61P1/00 A61P25/00 A61P9/00 A61P35/00 A61P31/00

ADD.

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

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	WO 2004/033422 A (UNIV CALIFORNIA [US]; PIOMELLI DANIELE [US]; DURANTI ANDREA [IT]; TONT) 22 April 2004 (2004-04-22) Revendications 1-2,6,16-17,19,22,34; Formules (I) et (II); exemples -----	1-14
A	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 -----	1-14

☐ 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.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2010

Date of mailing of the international search report

03/08/2010

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

Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050183

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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 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
		NZ 542941 A	26-02-2010
		UA 81808 C2	11-02-2008
		US 2006089344 A1	27-04-2006
		US 2007142350 A1	21-06-2007
		ZA 200508158 A	31-01-2007

94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050183

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D413/14 C07D417/14 A61K31/438 A61P37/00 A61P29/00
A61P1/00 A61P25/00 A61P9/00 A61P35/00 A61P31/00

ADD.

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

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	WO 2004/033422 A (UNIV CALIFORNIA [US]; PIOMELLI DANIELE [US]; DURANTI ANDREA [IT]; TONT) 22 avril 2004 (2004-04-22) Revendications 1-2,6,16-17,19,22,34; Formules (I) et (II); exemples	1-14
A	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	1-14

☐ 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

21 juillet 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/08/2010

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
Tél. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kirsch, Cécile

95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050183

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
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 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
		NZ 542941 A	26-02-2010
		UA 81808 C2	11-02-2008
		US 2006089344 A1	27-04-2006
		US 2007142350 A1	21-06-2007
		ZA 200508158 A	31-01-2007

ab

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050183

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

MERLIER, Josiane
C/O SANOFI-AVENTIS
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 24 juin 2011 (24.06.2011)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/009	
Demande internationale n° PCT/FR2010/050183	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04 février 2010 (04.02.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés
	☐ autre destinataire :

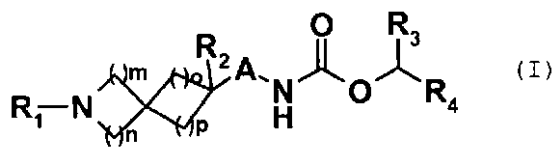
Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 338 87 20	Fonctionnaire autorisé Deruaz Chantal e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	--

97

		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 413/014	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0900493	(32) Fecha 05/02/2009	(33) País FR
		(72) Inventor(es) AHMED ABOUABDELLAH Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05/09/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12/08/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 04/02/2010		N° publicación: WO 2010/089510 A3
	No. de solicitud PCT/FR2010/050183		
(54) Título: DERIVADOS DE AZASPIRANIL-ALQUILCARBAMATOS DE HETEROCICLOS DE 5 ESLABONES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA			

Resumen:

Compuesto que responde a la fórmula general (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; m, n, o y p representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1, 2 ó 3; A representa un enlace covalente o un grupo alquileo C₁₋₈; R₁ representa un grupo de tipo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R₃ representa un átomo de hidrógeno, de flúor, un grupo alquilo-C₁₋₆ o un grupo trifluorometilo; R₄ representa un heterociclo de cinco eslabones opcionalmente sustituido; en el estado de base o de sal de adición a un ácido. Aplicación en terapéutica.



98

Sobra

con

Arde

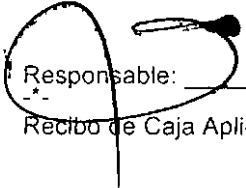
99

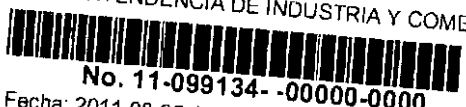
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0069583
		Bogotá D.C., Julio 18 de 2011 - 16:48:56

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	182169982	18/07/2011	41.083.000.00

*** 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
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099134- -00000-0000
Fecha: 2011-08-05 11:49:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

0020:00751-841-014-2

100

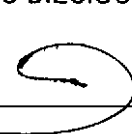
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0071501
		Bogotá D.C., Julio 25 de 2011 - 16:38:15

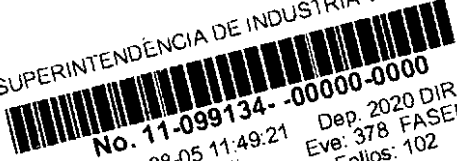
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	185802120	25/07/2011	47.698.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN LA 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. 11-099134-00000-0000
Fecha: 2011-08-05 11:49:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

0010: 00751-841-014-2.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073130

Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

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	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099134- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:49:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

COLO: 00751-841-014-2.

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

Julio 29 de 2011 - 14:08:01

102

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073170

Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

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	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. LUNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS 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. 11-099134- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:49:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

0010:00751- 841- 04-2

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

Julio 29 de 2011 - 14:08:03



No. 11-099134- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:49:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ 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 ☐