

AF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-128354

21 EXPEDIENTE N°

54 TITULO "DERIVADOS DE PIPERAZINILACILPIPERIDINA, SU PREPARACION
Y SU APLICACION TERAPEUTICA"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 417/14 A61K31/497
A61P25/28

71 SOLICITANTE SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTA, D C 23 DIC 2004

AF

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 04126354 00000000 Folios 287
Fecha (AMB) 2004-12-23 16:34:48
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

**SOLICITANTE
(71)**Nombre **SANOFI-AVENTIS**

Dirección 174 avenue de France, FR-75013, París, Francia

Nacionalidad o Domicilio París, Francia

Lugar de Constitución

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamecho.com

IDENTIFICACIONC C ☐NIT ☐C E ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamecho.com

C C ☒NIT ☐C E ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39 690 713 TP 53 215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre **BONO, Françoise, BOSCH, Michael, DOS SANTOS Victor, HERBERT, Jean, Marc, NISATO, Dino, TONNERRE, Bernard y WAGNON, Jean**

Dirección 21, rue Philadelphie de Gerde, F-31300 Toulouse, 10, place des Jurandes, F-34590 Marsillargues, 99, chemin du Bourgidou, F-34130 Valergues, 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille, 2, rue de Terre Rouge, F-34680 Saint-Georges-d'Orques, 96 impasse le Vallon, F-34570 Vallhauges y 90, rue des Gelades, Le Hameau de la Rauze, F-34070 Montpellier

Nacionalidad o Domicilio Francia

⑤

PCT (88)Solicitud Internacional No PCT/FR03/01685Fecha 05/06/03Publicación Internacional No WO 03/104225 A1Fecha 18/12/03

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE PIPERAZINILACILPIPERIDINA, SU PREPARACION Y SU APLICACION TERAPEUTICA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 417/14 // A61K3/497 A61P25/28

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

07/06/02

(31) Número de Solicitud

02/07001

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 92.881**Fecha** 01/12/04

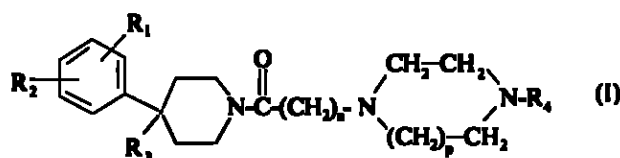
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional 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
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, anexos del reporte de búsqueda internacional publicación con su traducción Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción Notificación de Cambio de Nombre del Solicitante, Copia legalizada del documento que acredite el cambio de nombre de la sociedad solicitante y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLÓREDA RICAURTE

FIRMA

C C 39 690 713

T P, 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04120354 00000000 Folios: 207
Fecha (MM): 2004-12-23 16:34:46
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800174069-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 92,881
FECHA DICIEMBRE 1 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713600	01/12/2004	7,107,500

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422,000 00
		TOTAL :	\$ 422,000 00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P No 53 215

Los abajo firmados
Sanofi-Aventis, una sociedad organizada y
existente bajo las leyes de Francia
con domicilio en
174 avenue de France
FR-75013 Paris

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No
5-83, piso 6o nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas
administrativas judiciales o de policía en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley, recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses, y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro

Dado y firmado Paris

sanofi-aventis
174, avenue de France
75013 PARIS - FRANCE
333 030 844 RCS PARIS

Vu pour certification
Vu pour certification
matérielle de l'original
Thouret Lemaître
Directeur Brevets / Patent Director

Nous, soussignés
sanofi-aventis
domiciliés à
174 avenue de France
FR-75013 PARIS

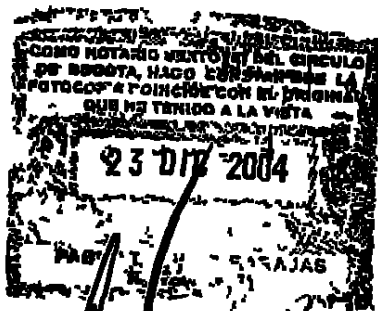
par le présent document désignons ALICIA
LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou
IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ,
domiciliés à Bogotá, Colombie, dont le cabinet est
situé dans cette ville, Calle 72 No 5 - 83 (6^e piso)
comme nos représentants légaux et véritables à
Bogotá, habilités à recevoir des notifications et à
nommer des fondés de pouvoirs judiciaires ou
extrajudiciaires, aux fins d'exécution du paragraphe
1^o de l'article 543 du Décret 410 de 1971

Maîtres ALICIA LLOREDA et/ou GUSTAVO
TAMAYO et/ou IGNACIO SANTAMARIA et/ou
ENRIQUE ALVAREZ ou tout fondé de pouvoirs
désigné par eux, seront spécialement autorisés à
nous représenter devant les autorités colombiennes
administratives, judiciaires ou policières, dans toutes
les démarches liées à la Propriété Industrielle. À cet
effet, nous les autorisons à effectuer devant ces
autorités toutes les démarches nécessaires en vue
de l'objet indiqué, déposer des solicitudes, des
déclarations, des réclamations, des recours et
présenter des désistements, formuler des
descriptions, des amendements, limiter la portée des
solicitudes, déposer des oppositions et interjeter des
appels, instaurer des radiations, renoncer totalement
ou partiellement aux enregistrements, payer toute
taxe et quote-part et effectuer tout autre paiement
établi par la loi, recevoir tous documents et valeurs,
en donnant la quittance respective, satisfaire à toute
autre condition requise et prendre, enfin, toutes les
mesures qu'ils jugeront nécessaires en défense de
nos intérêts et en cas d'opposition, en produisant les
antécédents aux tribunaux, ils seront autorisés à
intervenir en qualité de demandeurs ou de
défendeurs devant les juges compétents, et pourront
effectuer des transactions, soumettre à arbitrage, se
désister, percevoir, en vertu de l'appel, toutes les
autres facultés nécessaires. Nous déclarons par le
présent document nous déclarons ce document valide et
bon tout ce que lesdits représentants et/ou fondés de
pouvoirs désignés par l'un d'eux ont fait ou feront en
notre profit

De même, nous autorisons Maîtres ALICIA
LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou
IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ,
à solliciter à l'office de Propriété Industrielle que le
présent document et tout pouvoir que l'un d'entre eux
concèdera en notre nom, soit déposé au rand des
minutes

Fait et signé à Paris le 29 novembre
2004

Elisabeth THOURET-LEMAÎTRE
Directeur Brevets / Patent Director



(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1 - République Française
Le présent acte public
2 - est signé par *JP KERN*
3 - en qualité de *NOTAIRE*
4 - en vertu de son *ACTE*

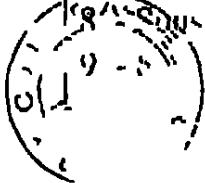
ATTESTE

5 - le 23 DEC 2004

7 - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8 - N° 143338 / 2004

Signature



Handwritten text at the bottom right of the page.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Francia (ss)
 Condado de _____
 Hoy 3 de Diciembre de 2004 compareció
 _____, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Director de Patentes

de
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Francia Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Paris Condado de _____

Estado de Francia Estados Unidos de
 América, legalmente constituida para un período de
 duración que aún no ha terminado, que ejerce su
 objeto social conforme a las leyes del Estado de
Francia Estados Unidos de América
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 Incorporación firmados en Paris
 Estado de Francia, con fecha 16 Dic 2004, y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICAT NOTARIAL (SOCIÉTÉ)

Etat de FRANCE

Comté de _____

Aujourd'hui, 3 décembre 2004, a
 comparu devant moi E. THOURET - (579 20)
 _____, dont je connais l'identité et dont je fais foi
 qu'il s'agit de la personne ayant signé le document ci-
 dessus et qui, dans une déclaration dûment faite
 sous serment, a déclaré être le Pablo Mendez
 _____ de la société nommée dans le document qui
 précède, une société dûment organisée et existant
 selon les lois de l'État de FRANCE
 _____ États-Unis d'Amérique domiciliée dans la
 ville de PARIS, comté de _____

État de France
 légalement constituée pour un durée n'ayant pas
 encore terminé et exerçant son objet social,
 conformément aux lois de l'État de France
 _____, que le déclarant est
 autorisé par cette société à conférer le présent
 pouvoir; que le sceau apposé par lui au pied du
 présent pouvoir, au nom et en représentation de la
 société précitée, est bien le sceau officiel de cette
 dernière, et que l'objet pour lequel est conféré le
 présent instrument est compris dans celui de la
 société

Je, soussigné le Notaire, au vu des statuts de la
 société signés à Paris État de
France, en date du 16 Septem-
bre, 2004, certifie que conformément à
 la législation de cet État, la déclaration sous serment
 ci-dessus est une preuve suffisante que les faits sur
 lesquels elle porte sont certains et véritables, ce dont
 je fais foi

Notaire public

ASBIO HENRIQUES BAPTISTAS

25 DIC 2004

FOTOCOPIA COM OBRIGACAO DE RESTAURACAO

TRADUCCIÓN OFICIAL No 437/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS,
EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL
TRADUCTOR ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 21 DE
DICIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C E 193849 DE BOGOTÁ,
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No 2680/91 DEL
19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE
COLOMBIA

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de poder confendo
en francés y español por **SANOFI-AVENTIS**, domiciliada en 174, avenue de France,
FR-75013 PARIS y otorgado a los Doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO
TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ÁLVAREZ**, todos domiciliados
en Bogotá, Calle 72 No 5 – 83, 6º piso

Dado en Paris, el 29 de Noviembre de 2004 Firma ilegible de la Señora Elizabeth
THOURET-LEMAITRE, Directora Patentes

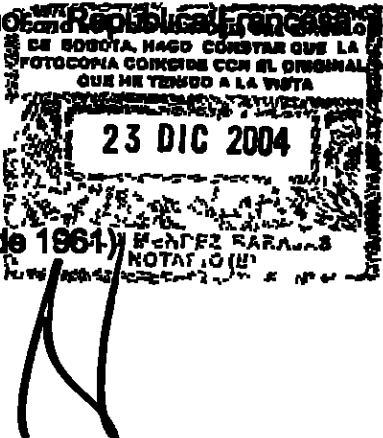
Sello **SANOFI-AVENTIS**, 174, avenue de France, 75013 PARIS – FRANCIA – 395
030 844 RCS PARIS

Legalización de la firma de la Señora Elizabeth **THOURET-LEMAITRE** por el Señor
Alain KOENIG, Notano en Paris Firma ilegible del Notano

Sello seco Alain Koenig - Notano en Paris – Tribunal Supeno de la Republica Francesa

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)



- 1 - Republica Francesa
El presente documento publico
- 2 - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig

Traducción Oficial No **437/04**
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS ESPANOL
Res. Ministeria No. 2680/91

3 - obrando en calidad de Notano

4 - con sello de su Notana

CERTIFICADO

5 - En Paris

6 - El 08 de diciembre de 2004

7 - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8 - Bajo el numero 143338/2004

9 - Sello Tribunal Superior de Paris - Republica Francesa

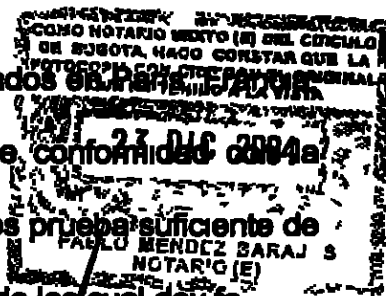
10 - Firma ilegible

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Legalización por parte del suscrito Notano de la firma de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE quien desempeña el cargo de Directora de Patentes de la compañía sanofi-aventis, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en Paris, Francia. Además, dicho Notano certifica que el signatario, según las leyes de Francia, tiene facultad para otorgar el presente documento

El suscrito Notano ha visto los Estatutos de incorporación firmados en París, Francia, con fecha del 16 de septiembre de 2004 y certifica que, de conformidad con la legislación de dicho país, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de los cual doy fe

Dado el 3 de diciembre de 2004 Sello seco Alain Koenig - Notano en Paris - Tribunal Superior - Republica Francesa

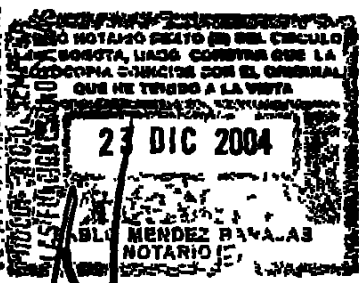


Indicación Oficial No. 437/04
JEAN - JACQUES H. TUNPIN
Inductor e Interpretador Oficial
FRANCO - ESPAÑOL
Act. Notariado No. 2480/91

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

709767

Jean Turpin



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

24 DIC 20 A 10 39

ecs
LEGITIMACIONES
CUBANAS

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 - República Francesa

El presente documento publico

2 - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig

3 - obrando en calidad de Notario

4 - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5 - En Paris

6 - El 08 de diciembre de 2004

7 - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8 - Bajo el numero 143337/2004

9 - Sello Tribunal Superior de Paris - Republica Francesa

10 - Firma ilegible

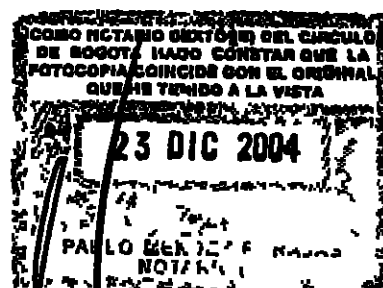
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito

Traducción oficial No 437/04

Traductor Jean-Jacques Turpin

Bogotá, D C , 21 de diciembre de 2004

Traducción Oficial No. 437/04
JEAN, JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpret Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerial No. 2680/91



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

27/11 DIC -2 A 10:39

Los
EFE DELEGACIONES
LUGANO C

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

299763
Jean Turpio
CUTIEMMA AFRECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO ESTAN O SEXTO (2) DEL CIRCULO
DE BOSTA, HAYO COMETA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA

23 DIC 2004

PABLO R. HUE BARAJAS
NOTARIO (1)

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Roynt
Technologies S.A.
Calle 10 No. 100, San José, Costa Rica

9

Expediente No		04128354	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		

Observaciones

Sobre usado.

10

/

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique el ítem 5 a continuación	
SSL0093/-1/DM		
Solicitud internacional No. PCT/FR 03/01685	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05/06/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 07/06/2002
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18 Una copia será transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte

1 Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia.

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2 ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así

DERIVADOS DE PIPERAZINILACILPIPERIDINA SUBSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

5. Respecto al resumen

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b), según aparece en el Recuadro III El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional presentar comentarios a esta Autoridad

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/01685

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D417/14 C07D401/14 A61K31/497 A61P25/28

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)

Dato CHEM ABS, EPO-Interno, Dato BEILSTEIN, Dato WPI

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	FR 2 803 593 A (SANOFI SYNTHELABO) 13 de Julio de 2001 (2001-07-13) página 1, línea 7 – línea 27	1-13
A	WO 00 69829 A (MARONE SANDRA, UNIV KINGSTON (CA), ROSS GREGORY M (CA), WEAVER DON) 23 de Noviembre de 2000 (2000-11-23) citado en la solicitud página 2, línea 26 – página 7, línea 12	1-13

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

O documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios

P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

& documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

29 de Octubre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

07/11/2003

Nombre y dirección de correo de la Autoridad encargada de la Búsqueda Internacional
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Teléfono No (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Facsímil No (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seelmann, I

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

**Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/01685**

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

7 NOV 2003

Destinataire

SANOFI-SYNTHELABO
A l'att de Thouret-Lemaître, E
174 avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

McBride

Date d'expédition
(jour/mois/année)

07/11/2003 McBride

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
SSL0093-1/DM

POUR SUITE A DONNER

voir les paragraphes 1 et 4 ci-après

Demande internationale n°
PCT/FR 03/01685

Date du dépôt international
(jour/mois/année)

05/06/2003

Déposant

SANOFI-SYNTHELABO

1 ☒ Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19

Le déposant peut s'il le souhaite modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 48)

Quand?

Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où?

Directement auprès du Bureau International de l'OMPI
34 chemin des Colombettes
1211 Genève 20 Suisse
n° de télécopieur (41-22)740 14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement

2 ☐ Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2(a) est transmise ci-joint.

3 ☐ En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée conformément à la règle 40.2 à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles il est notifié au déposant que

☐ la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau International en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.

☐ la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision dès qu'une décision aura été prise le déposant en sera avisé

4 Mesure(s) consécutive(s) Il est rappelé au déposant ce qui suit

Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité la demande internationale sera publiée par le Bureau International. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication il doit faire parvenir au Bureau International une déclaration de retrait de la demande internationale ou de la revendication de priorité conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3 respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.

Dans un délai de 19 mois à compter de la date de priorité le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).

Dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la
recherche internationale



Office Européen des Brevets P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tél (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Stefan Brell

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT) du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou à une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains États.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiés que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand?

Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 48.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 48.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment?

Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renuméroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/pourvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

15

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

- i) la revendication n'est pas modifiée
- ii) la revendication est supprimée
- iii) la revendication est nouvelle,
- iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées
- v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement

- 1 [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros revendications 30, 33 et 36 pas modifiées, nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées"
2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11"
- 3 [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées revendications 7 à 13 supprimées, nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées" ou
"Revendications 7 à 13 supprimées nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées, toutes les autres revendications pas modifiées"
4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]
"Revendications 1, 10 pas modifiées revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14 revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17 nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées"

"Déclaration selon l'article 19 1)" (Règle 48.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19 1))

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais)

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19 1)"

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a) première phrase)

Conséquence au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0093-1/DM	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 03/ 01685	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05/06/2003	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 07/06/2002
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale établi par l'administration chargée de la recherche internationale est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau International.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité

1 Base du rapport

a En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée sauf indication contraire donnée sous le même point

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration

b En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant) la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences

☐ contenu dans la demande internationale sous forme écrite

☐ déposée avec la demande internationale sous forme déchiffrable par ordinateur

☐ remise ultérieurement à l'administration sous forme écrite

☐ remise ultérieurement à l'administration sous forme déchiffrable par ordinateur

☐ La déclaration selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée a été fournie

☐ La déclaration selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie

2 ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I)

3 ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II)

4 En ce qui concerne le titre,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante

DERIVES DE PIPERAZINYLLACYLPYPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

5 En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b) Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6 La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention

☒ Aucune des figures n'est à publier

A CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D417/14 C07D401/14 A61K31/497 A61P25/28

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)
CIB 7 C07D

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 réalisable termes de recherche utilisés)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, 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
A	FR 2 803 593 A (SANOFI SYNTHELABO) 13 juillet 2001 (2001-07-13) page 1, ligne 7 - ligne 27	1-13
A	WO 00 69829 A (MARONE SANDRA, UNIV KINGSTON (CA), ROSS GREGORY M (CA), WEAVER DON) 23 novembre 2000 (2000-11-23) cité dans la demande page 2, ligne 26 -page 7, ligne 12	1-13

☐ 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

29 octobre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/11/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Seelmann, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/01685

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s).	Date de publication
FR 2803593 A	13-07-2001	FR 2803593 A1	13-07-2001
		AU 3031101 A	16-07-2001
		BR 0016921 A	15-10-2002
		CA 2395969 A1	03-07-2002
		CN 1433412 T	30-07-2003
		CZ 20022302 A3	16-10-2002
		EP 1248785 A1	16-10-2002
		WO 0149684 A1	12-07-2001
		HU 0204394 A2	28-05-2003
		NO 20023251 A	06-09-2002
		SK 9622002 A3	04-03-2003
		US 2003083347 A1	01-05-2003
WO 0069829 A	23-11-2000	AU 4736700 A	05-12-2000
		WO 0069829 A1	23-11-2000
		CA 2373697 A1	23-11-2000
		EP 1226121 A1	31-07-2002
		US 2003186901 A1	02-10-2003
		US 6468990 B1	22-10-2002

ANEXOS DEL REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

1- FR 2 803 593 A

2- WO 00 69829 A

Si
sm induc
20

RAPPORT DE RECHERCHE

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 803 593

21 N° d'enregistrement national

00 00113

51 Int Cl⁷ C 07 D 409/10 C 07 D 407/10 A 81 K 31/44 A 81 P
9/10 11/00 17/00 25/00 35/00 37/00 // (C 07 D 409/10
211 70 333.52 407 10 307 78)

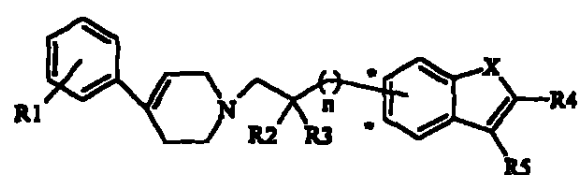
12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

22 Date de dépôt 06.01.00
30 Priorité
43 Date de mise à la disposition du public de la
demande 13 07 01 Bulletin 01/28
56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire Se reporter à la fin du
présent fascicule
60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés

71 Demandeur(s) SANOFI-SYNTHELABO Société ano-
nyme — FR
72 Inventeur(s) BARONI MARCO BOURRIE
BERNARD CARDAMONE ROSANNA et CASELLAS
PIERRE
73 Titulaire(s)
74 Mandataire(s)

54 NOUVELLES TETRAHYDROPYRIDINES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

57 La présente invention concerne des composés de for-
mule (I) paration et les compositions pharmaceutiques les conte-
nant



dans laquelle
R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou
un groupe CF₃
R₂ et R₃ représentent indépendamment un atome d'hy-
drogène ou un groupe méthyle
n est 0 ou 1
représentent les positions de rattachement,
X représente un atome de soufre ou d'oxygène
R₄ et R₅ représentent indépendamment un atome d'hy-
drogène ou un groupe (C₁
C₆) alkyle
ainsi que ses sels ou solvates, un procédé pour leur pré-



FR 2 803 593 - A1

34

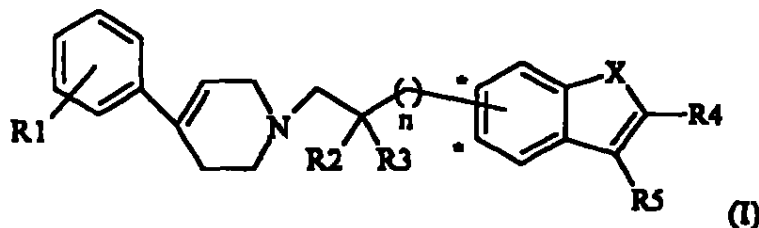
La présente invention concerne de nouvelles tétrahydropyridines, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant

WO92/07831 décrit des tétrahydropyridines substituées par un groupe benzofuran-6-yl-alkyle portant une triple liaison dans la chaîne alkylque, ayant activité dopaminergique

Il a été maintenant trouvé que certaines tétrahydropyridines, substituées par un radical benzofuran-alkyle ou benzothiophen-alkyle, possèdent une puissante activité vis-à-vis de la modulation du TNF- α (de l'anglais Tumour Necrosis Factor)

Le TNF- α est une cytokine qui a récemment suscité de l'intérêt en tant que médiateur de l'immunité, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de la fibrose etc. Ce médiateur est très élevé dans le tissu synovial inflammé et exerce un rôle important dans la pathogenèse de l'autoimmunité (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32 241-250)

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des tétrahydropyridines de formule (I)



dans laquelle

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF_3 ,
- R_2 et R_3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle;
- n est 0 ou 1,
- $*$ représente les positions de rattachement,
- X représente un atome de soufre ou d'oxygène,
- R_4 et R_5 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle,

ainsi que leurs sels ou solvates

Dans la présente description, le terme " (C_1-C_6) alkyle" désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en C_1-C_6 saturé à chaîne droite ou ramifiée

Dans la présente description, le terme "halogène" désigne un atome choisi parmi le chlore, le brome, le iode et le fluor

Des composés préférés sont ceux où n est zéro

D'autres composés préférés sont ceux où R_1 est dans la position 3 du benzène

D'autres composés préférés sont ceux où R_1 est un groupe CF_3

D'autres composés préférés sont ceux où R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène

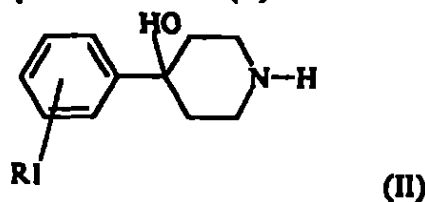
D'autres composés préférés sont ceux où R_4 et R_5 sont chacun un groupe méthyle

5 Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogenophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent
10 une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués

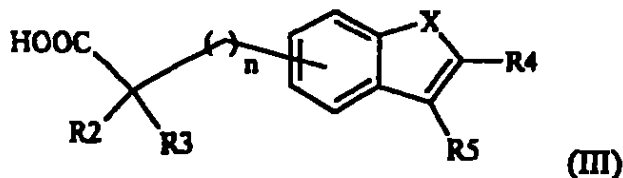
15 Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), dus au carbone asymétrique, lorsque l'un de R_2 et R_3 est un méthyle et l'autre un hydrogène, dans une proportion quelconque, font partie de la présente invention

Les composés de formule (I) peuvent être synthétisés par un procédé qui prévoit

(a) de faire réagir le composé de formule (II)

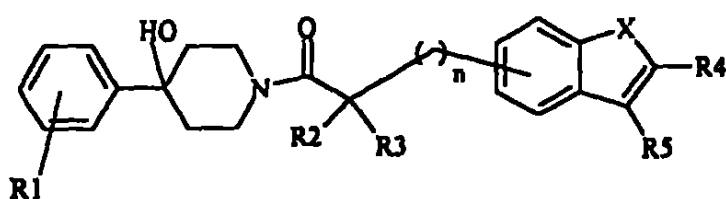


20 dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III)



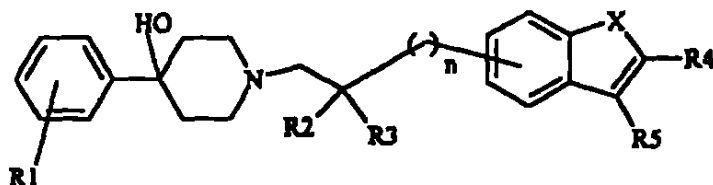
25 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 , n et X sont tels que définis ci-dessus,
(b) de réduire le groupe carbonyle du composé de formule (IV)

23



(IV)

(c) de déshydrater le pipéridinol intermédiaire de formule (V)



(V)

(d) d'isoler le composé de formule (I) ainsi obtenu et, éventuellement, le transformer en l'un de ses sels ou solvates

Comme dérivé fonctionnel approprié de l'acide de formule (III), on peut utiliser l'acide libre, éventuellement activé (par exemple avec le BOP = tr(diméthylamino)benzotriazol-1-yloxyphosphonium hexafluorophosphate), un anhydride, un anhydride mixte, un ester actif ou un halogénure d'acide, le bromure de préférence. Parmi les esters actifs, l'ester de p-nitrophenyle est particulièrement préféré, mais les esters de méthoxyphényle, de trityle, de benzhydryle et similaires sont également convenables.

La réaction de l'étape (a) peut être convenablement conduite dans un solvant organique à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Il peut être préférable de réaliser la réaction à froid lorsqu'elle est exothermique, comme dans le cas où on utilise le chlorure en tant que dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III).

Comme solvant de réaction, on utilise de préférence un solvant halogéné tel que le chlorure de méthylène, le dichloroéthane, le 1,1,1-trichloroéthane, le chloroforme et similaires, mais aussi d'autres solvants organiques compatibles avec les réactifs employés, par exemple le dioxane, le tétrahydrofurane ou un hydrocarbure tel que l'hexane, peuvent être également employés.

La réaction peut être convenablement conduite en présence d'un accepteur de protons, par exemple d'un carbonate alcalin ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

La réduction de l'étape (b) peut être convenablement réalisée par des agents de réduction appropriés tels que les complexes du borane, par exemple le diméthylsulfure de borane ((CH₃)₂S-BH₃), les hydrures d'aluminium ou un hydruire complexe de lithium et

27

d'aluminium dans un solvant organique inerte a une temperature comprise entre 0°C et la temperature de reflux du melange réactionnel, selon les techniques usuelles

5 Par "solvant organique inerte" on entend un solvant qui n'interfere pas avec la reaction De tels solvants sont par exemple les ethers, tel que l'ether diethylique, le tetrahydrofurane (THF), le dioxane ou le 1,2-dimethoxyethane

Selon un mode operationnel preferentiel, on opere avec le dimethylsulfure de borane utilise en exces par rapport au compose (II) de depart, a la temperature de reflux eventuellement sous atmosphere inerte La reduction est normalement terminée après quelques heures

10 La deshydratation de l'etape (c) est aisement conduite par exemple en utilisant un melange acide acetique/acide sulfonique, a une temperature comprise entre la temperature ambiante et la temperature de reflux du solvant utilise ou bien en utilisant l'acide paratoluensulfonique dans un solvant organique, tel que par exemple le benzene, le toluene, le chlorobenzene

15 Le compose voulu est isole selon les techniques conventionnelles sous forme de base libre ou d'un de ses sels La base libre peut etre transformee dans un de ses sels par simple salification dans un solvant organique tel qu'un alcool, de preference l'ethanol ou l'isopropanol, un ether comme le 1 2-dimethoxyethane, l'acetate d'ethyle, l'acetone ou un hydrocarbure comme l'hexane

20 Les composees de depart de formule (II) et (III) sont connus ou bien ils peuvent etre prepares de facon analogue aux composees connus

Les composees de l'invention possedent des proprietes interessantes vis-a-vis de l'inhibition du TNF- α

25 Ces proprietes ont ete mises en evidence a l'aide d'un test visant a mesurer l'effet de molecules sur la synthese du TNF- α induite chez la souris Balb/c par du lipopolysaccharide (LPS) d'Escherichia Coli (055 B5, Sigma, St Louis, Mo)

30 Les produits a tester sont administres par voie orale a des groupes de 5 souris Balb/c femelles (Charles River France) agees de 7 a 8 semaines Une heure apres, le LPS est administre par voie intraveineuse (10 μ g/souris) Le sang de chaque animal est preleve 1,5 heure apres l'administration du LPS Les echantillons sont centrifuges, le plasma est recupere et congele a -80°C Le TNF- α est mesure a l'aide de kits commerciaux (R et D, Abingdon, UK)

Dans ce test des composees representatifs de l'invention se sont montres tres actifs, en inhibant la synthese du TNF- α meme a doses tres faibles

35 Grace a cette activite et a leur faible toxicite, les composees de formule (I) et ses sels ou solvates peuvent bien etre utilises dans le traitement des maladies liees a des troubles

25

immunitaires et inflammatoires. Notamment les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour traiter l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose kystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoartrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations

Les composés de formule (I) et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables sont administrés par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention par voie orale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des affections susmentionnées. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un edulcorant, alcalin de préférence du méthylparabène et du

propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des edulcorants ou des correcteurs du goût

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters

La quantité de principe actif à administrer dépend comme toujours du degré d'avancement de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient. Néanmoins, les doses unitaires comprennent généralement de 0,001 à 100 mg, mieux de 0,01 à 50 mg, de préférence de 0,1 à 20 mg de principe actif, avantageusement de 0,5 à 10 mg.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une association comprenant un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, et au moins un composé choisi parmi les agents immunosuppresseurs, tel que l'interféron bêta-1b, l'hormone adrenocorticotrope, les glucocorticoïdes tels que la prednisone ou la méthylprednisolone, les inhibiteurs de l'interleukine-1, le méthatrexate.

Plus particulièrement, l'invention concerne une association comprenant un composé de formule (I), ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et au moins un composé choisi parmi le roquinimex (1,2-dihydro-4-hydroxy-N,1-diméthyl-2-oxo-3-quinolinecarboxanilide), le myloran (produit de chez Autoimmune contenant de la myéline bovine), l'antegren (anticorps humain monoclonal de chez Elan/Athena Neurosciences) l'interféron β -1b recombinant

D'autres associations possibles sont celles constituées par un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et un bloqueur des canaux potassiques, tel que par exemple la fampidine (4-aminopyridine)

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une méthode de traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires, notamment l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose kystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et

22

cartilagineuse l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, l'attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations, comprenant l'administration d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptable, seul ou en association avec d'autres principes actifs

Les exemples qui suivent illustrent l'invention

EXEMPLE 1

5-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzothiophène et son oxalate.

1a) 5-(2-(4-Hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)pipéridino)éthyl)benzothiophène

On agite à la température ambiante pendant 3 heures un mélange de 1,47 g (0,006 mole) de 4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)pipéridine, 30 ml de chlorure de méthylène 2,25 ml (0,0162 mole) de triéthylamine, 1,15 g (0,006 mole) d'acide benzothiophen-5-ylacétique (préparé selon la méthode décrite dans J Med Chem 1997, 40(7) 1049-72) et 2,7 g (0,006 mole) de BOP. On ajoute au mélange de l'acétate d'éthyle on lave avec l'acide chlorhydrique 1N, ensuite avec de l'eau, avec une solution de NaHCO₃ et encore avec de l'eau. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On chauffe au reflux pendant 5 heures le produit brut ainsi obtenu, dissout dans 20 ml de THF anhydre et on y ajoute 1,1 ml d'une solution de BH₃Me₂S et 15 ml de THF anhydre. On refroidit jusqu'à 0°C et on y ajoute goutte à goutte 20 ml de méthanol. On chauffe pendant 30 minutes au reflux, on évapore le méthanol et on reprend le résidu dans un mélange NH₄OH/acétate d'éthyle=1/1. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On purifie le brut de réaction par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle. On obtient 0,9 g du produit du titre.

1b) 5-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzothiophène et son oxalate

31

On chauffe 0,8 g (0,0042 mole) d'acide paratoluensulfonique et 45 ml de chlorobenzène et on distille 25 ml de solvant. On prépare un appareil Markussen en atmosphère d'azote et on ajoute au mélange, après refroidissement, 0,9 g (0,0022 mole) du produit de l'étape précédente dissout dans 25 ml de chlorobenzène. On chauffe au reflux pendant 2 heures et on verse dans une solution saturée en NaHCO_3 . On sépare les deux phases, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On obtient le composé du titre (base) et on prépare son sel oxalate à l'aide d'une solution d'isopropanol saturé en acide oxalique.

P F (oxalate) 195-197°C

EXEMPLE 2

5-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate

2a/ Acide benzofuran-5-ylacétique

On mélange 5 g (0,033 mole) d'acide *p*-hydroxyphénylacétique dans 30 ml de DMSO et on y ajoute 5,7 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 50%. Après 10 minutes à la température ambiante on y ajoute 5,16 ml (0,033 mole) de bromoacétaldéhyde diméthylacétale et on chauffe à 110 °C pendant 4 heures. On verse dans de l'acide chlorhydrique 1N et on extrait avec du diéthylether, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On mélange 7,85 g (0,029 mole) du produit ainsi obtenu dans 50 ml d'éthanol absolu et on y ajoute 1,5 mmole d'acide *p*-toluènesulfonique. On chauffe au reflux pendant 3 heures. On évapore l'éthanol on reprend avec une solution de NaHCO_3 à 5% jusqu'à pH neutre, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On chauffe au reflux 6,57 g d'acide polyphosphorique avec 40 ml de benzène et après 15 minutes on y ajoute 7,06 g du produit obtenu ci-dessus, dissout dans 4 ml de benzène et chauffe au reflux pendant une heure. On élimine le benzène, on lave à l'eau, avec une solution saturée en NaHCO_3 et avec une solution saline. On obtient le produit du titre qui est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle=9/1. On obtient ainsi 0,93 g du produit du titre.

2b/ 5-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.

En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 2a/ au lieu de l'acide benzothiophen-5-ylacétique on obtient le composé du titre.

P F (oxalate) 189-191°C

EXEMPLE 3

6-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate

3a/ Acide benzofuran-6-ylacétique

5 En opérant comme décrit dans l'exemple 2a/ mais en utilisant l'acide *m*-hydroxyphenylacétique au lieu de l'acide *p*-hydroxyphenylacétique on obtient le composé du titre

3b/ 6-(2-(4-(3-Trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate

10 En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 3a/ au lieu de l'acide benzothiophen-5-ylacétique, on obtient le composé du titre
P F (oxalate) 179-181°C

EXEMPLE 4

15 **2,3-Diméthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.**

4a/ Acide (2,3-diméthylbenzofuran-5-yl)acétique

On mélange 5 g d'acide *p*-hydroxyphénylacétique (0,033 mole) dans 100 ml d'éthanol absolu et on y ajoute 1,6 mmole d'acide *p*-toluènesulfonique. On chauffe au reflux pendant 3 heures. On évapore l'éthanol on reprend avec de l'éther éthylique et on lave avec une solution de NaHCO₃ à 5% jusqu'à pH neutre, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On chauffe au reflux 6 g (0,033 mole) du produit ainsi obtenu dans 150 ml d'acétone anhydre. On y ajoute 4,45 g (0,033 mole) de bromure de crotyle, 9,33 g de carbonate de potassium et 480 mg d'iodure de sodium et on chauffe au reflux pendant 12 heures. On filtre le carbonate de potassium, on évapore l'acétone on reprend avec de l'éther éthylique et on lave à l'eau. On évapore le solvant et on chauffe le produit à 220°C sans solvant pendant 30 minutes. On dissout 500 mg du produit ainsi obtenu dans 20 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute 0,548 g d'iode et 0,124 microl de SnCl₄. On agit pendant 3 heures, on verse dans un mélange eau/glace et on neutralise avec une solution de NaOH 0,5 N. On lave la phase organique avec une solution aqueuse de bisulfite de sodium à 5% et ensuite avec de l'eau. On chauffe au reflux pendant 24 heures. 0,37 g du produit ainsi obtenu avec 150 ml de méthanol et 0,43 g de NaOH. On évapore le solvant, on ajoute de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH acide et on extrait à l'acétate d'éthyle. On obtient le produit du titre qui est purifié par flash chromatographie en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane=7/3.

20

25

30

35

30

4b/ 2,3-Diméthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate

En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 4a/ au lieu de l'acide benzothiophén-5-ylacétique, on obtient le composé du titre

P F (oxalate) 206-208°C

EXEMPLE 5

2-Méthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate

5a/ Acide (2-méthylbenzofuran-5-yl)acétique

En opérant comme décrit dans l'exemple 4a/ mais en utilisant le bromure d'allyle au lieu du bromure de crotyle, on obtient le composé du titre

5b/ 2-Méthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate

En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 5a/ au lieu de l'acide benzothiophén-5-ylacétique, on obtient le composé du titre

P F (oxalate) 161-163°C

EXEMPLE 6

3-Méthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.

6a/ Acide (3-méthylbenzofuran-5-yl)acétique

On chauffe au reflux pendant 5 heures 5 g (0,027 mole) de *p*-hydroxyphénylacétate d'éthyle, 120 ml d'acetone, 7,8 g de K₂CO₃, 400 mg d'iodure de sodium et 2,19 ml de chloroacétone. On filtre le K₂CO₃, on évapore le solvant on reprend à l'éther éthylique et on lave à l'eau. On mélange 3,64 g du produit obtenu dans 25 ml de 2,2-diméthoxypropane et on y ajoute 0,4 mmole d'acide *p*-toluènesulfonique. On chauffe au reflux pendant 3 heures. On y ajoute de l'acétate d'éthyle, on lave avec une solution de bicarbonate de sodium à 5% et ensuite avec une solution saline. On chauffe au reflux 4,2 g d'acide polyfosfonique avec 24 ml de benzène et après 15 minutes on y ajoute 3,66 g du produit obtenu ci-dessus, dissout dans 4 ml de benzène et chauffe au reflux pendant une heure. On élimine le benzène, on lave à l'eau, avec une solution saturée en NaHCO₃ et ensuite avec une solution saline. On purifie le produit par flash-chromatographie en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle=9/1. On mélange le produit ainsi obtenu à une solution de 0,22 g de KOH en 5,5 ml de méthanol et on chauffe à 80 °C pendant 2 heures. On évapore le solvant et on reprend le résidu dans une solution d'acide chlorhydrique 1N et on extrait au chlorure de méthylène. On sépare les deux phases, on

34

31

sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On obtient le composé du titre

6b/ 3-Méthyl-5-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yl)éthyl)benzofurane et son oxalate.

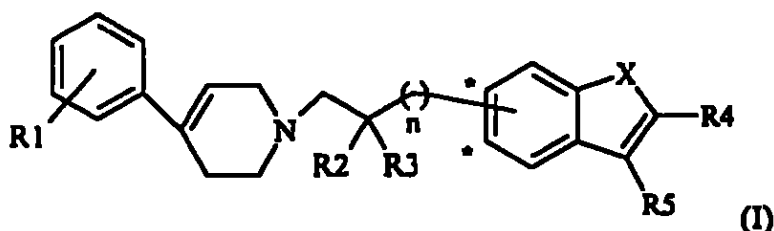
- 5 En opérant comme décrit dans l'exemple 1a/ et 1b/ mais en utilisant le produit de l'étape 6a/ au lieu de l'acide benzothiophen-5-ylacétique, on obtient le composé du titre
P F (oxalate) 197 198°C

~~35~~

32

REVENDICATIONS

1 Composé de formule (I)



5 dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogene ou d'halogène ou un groupe CF_3 ,

R_2 et R_3 représentent independamment un atome d'hydrogene ou un groupe methyle,

n est 0 ou 1,

$*$ represente les positions de rattachement,

X represente un atome de soufre ou d'oxygene;

R_4 et R_5 representent independamment un atome d'hydrogene ou un groupe (C_1 - C_6) alkyle,

ainsi que leurs sels ou solvates

15 2 Composé selon la revendication 1 dans lequel n est zéro

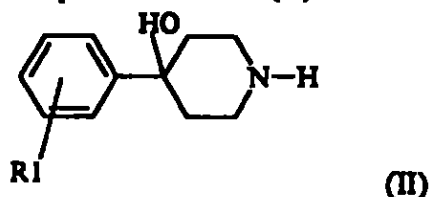
3 Composé selon la revendication 1 dans lequel R_1 est dans la position 3 du benzène.

4 Composé selon la revendication 1 dans lequel R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogene

5 Composé selon la revendication 1 dans lequel R_1 est un groupe CF_3

20 6 Composé selon la revendication 1 dans lequel R_4 et R_5 sont chacun un groupe methyle

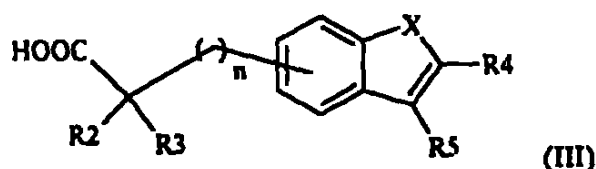
7 Procédé pour la préparation du composé de la revendication 1, caracterisé en ce que (a) on fait réagir le composé de formule (II)



25

dans laquelle R_1 est défini selon la revendication 1, avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III)

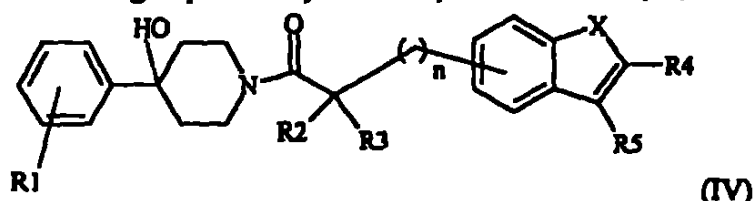
36



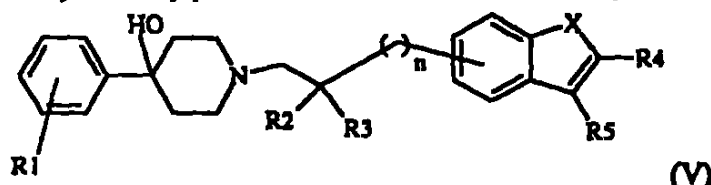
dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 , n et X sont tels que définis selon la revendication 1,

5

(b) on réduit le groupe carbonyle du composé de formule (IV)



(c) on déshydrate le pipéridinol intermédiaire de formule (V)



10

(d) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu et, éventuellement, on le transforme en l'un de ses sels ou solvates

8 Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

15

9 Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,01 à 50 mg de principe actif

10 Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou d'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires, l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones, l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose kystique, la glomérulonephrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéoretinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse

20

25

34

respiratoire de l'adulte, la silicose l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques, les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales, les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations.

5

10



38

RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2803593

N° d'enregistrement
national

FA 582298

FR 0000113

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin des parties pertinentes		
A	WO 99 65880 A (KLUXEN FRANZ WERNER, MERCK PATENT GMBH (DE), JONAS ROCHUS (DE), WO) 23 décembre 1999 (1999-12-23) * page 2, ligne 31 - page 3, ligne 10, revendications *	1,8-10	C07D409/10 C07D407/10 A61K31/44 A61P9/10 A61P11/00 A61P17/00 A61P25/00 A61P35/00 A61P37/00 C07D409/10 C07D211/70 C07D333/52 C07D307/78
A	GB 2 310 376 A (MERCK SHARP & DOHME) 27 août 1997 (1997-08-27) * abrégé * * page 33 - page 36, exemples 36,37 *	1,8-10	
A	DE 20 60 816 A (MERCK PATENT GMBH) 29 juin 1972 (1972-06-29) * page 1, ligne 1 - page 2, ligne 7 *	1,8-10	
A	WO 92 19594 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 12 novembre 1992 (1992-11-12) * page 3, ligne 33 - page 5, ligne 34, revendication 1 * * page 16, ligne 32 - page 17, ligne 31 *	1,8-10	
D,A	WO 92 07831 A (WARNER LAMBERT CO) 14 mai 1992 (1992-05-14) * revendications 1,8-12 * * page 34 - page 38, tableau *	1,8-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (int.CL 7) C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
21 septembre 2000		Païsdor, B	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T théorie ou principe à la base de l'invention E document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure O cité dans la demande I cité pour d'autres raisons & membre de la même famille document correspondant	
X particulièrement pertinent à lui seul Y particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A arrière-plan technologique O divulgation non-écrite P document intermédiaire			

EPO FORM 1403 (12.99) (FR/CL 14)

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(41) International Patent Classification ⁷ C07D 221/14, A61K 31/473, C07D 209/48, A61K 31/4035, A61P 25/28		A1	(11) International Publication Number WO 00/69829
			(43) International Publication Date 23 November 2000 (23 11 00)
(21) International Application Number PCT/CA00/00542		(81) Designated States. AE, AG, AL, AM AT AU AZ, BA, BB BG BR BY CA, CH, CN, CR CU, CZ, DE DK DM DZ, EE, ES FI, GB GD GE, GH, GM HR, HU ID IL, IN IS JP KE, KG KP KR KZ, LC, LK LR, LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ, PL, PT RO RU, SD SE, SG SI SK SL, TJ TM TR TT TZ, UA UG US UZ, VN YU ZA, ZW ARIPO patent (GH GM KE LS, MW SD SL, SZ, TZ, UG ZW) Eurasian patent (AM AZ BY KG KZ, MD RU TJ, TM), European patent (AT BE, CH CY DE, DK, ES FI FR, GB GR IE, IT LU MC NL PT SE), OAPI patent (BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML, MR NE, SN TD TG)	
(22) International Filing Date 11 May 2000 (11.05.00)		Published <i>With international search report Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments</i>	
(30) Priority Data 60/134,578 17 May 1999 (17.05 99) US			
(71) Applicant (for all designated States except US) QUEEN S UNIVERSITY [CA/CA] Kingston Ontario K7L 3N6 (CA)			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only) ROSS Gregory M [CA/CA] 1090 Carlin Crescent, Kingston Ontario K7P 2S4 (CA), SHAMOVSKY Igor, L [CA/CA] 553 Quail Court, Kingston, Ontario K7M 8Z4 (CA) MARONE, Sandra [CA/CA] 3-234 Victoria Street, Kingston, Ontario K7L 3Y8 (CA) WEAVER Donald F [CA/CA] 27 Collegeview Crescent, Kingston Ontario K7M 7J8 (CA) RIOPELLE Richard J [CA/CA] 32 Lakeshore Boulevard, Kingston Ontario K7M 4J6 (CA)			
(74) Agent MBM & CO., P.O. Box 809 Station B Ottawa Ontario K1P 5P9 (CA)			
(54) Title- METHOD OF INHIBITING NEUROTROPHIN-RECEPTOR BINDING			
(57) Abstract The present invention relates to compositions which inhibit the binding of nerve growth factor to the p75^{NTR} common neurotrophin receptor and methods of use thereof. In one embodiment the compound which inhibits binding of nerve growth factor to p75^{NTR} comprises particularly when bound to nerve growth factor at least two of the following. (1) a first electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys³⁴ of nerve growth factor (2) a second electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys⁹⁵ of nerve growth factor (3) a third electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys⁹⁸ of nerve growth factor (4) a fourth electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys³² of nerve growth factor and (5) a hydrophobic moiety which interacts with the hydrophobic region formed by Ile³¹ Phe¹⁰¹ and Phe⁸⁶ of nerve growth factor			

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HL	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SE	Sweden		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SG	Singapore		
DK	Denmark	LR	Liberia				
EE	Estonia						

METHOD OF INHIBITING NEUROTROPHIN-RECEPTOR BINDING

RELATED APPLICATION

This application claims the benefit of U S Provisional Application Serial
 No 60/134,578, filed May 17, 1999, the contents of which are incorporated herein
 5 by reference in their entirety

BACKGROUND OF THE INVENTION

The neurotrophins are a family of structurally and functionally related
 proteins, including Nerve Growth Factor (NGF), Brain-Derived Neurotrophic Factor
 (BDNF), Neurotrophin-3 (NT-3), Neurotrophin-4/5 (NT-4/5) and Neurotrophin-6
 10 (NT-6). These proteins promote the survival and differentiation of diverse neuronal
 populations in both the peripheral and central nervous systems (Hefti, 1986, Hefti
 and Weiner, 1986, Levi-Montalcini, 1987, Barde, 1989, Leibrock *et al*, 1989,
 Maisonpierre *et al*, 1990, Rosenthal *et al*, 1990, Hohn *et al*, 1990, Gotz *et al*,
 1994, Maness *et al*, 1994) and are involved in the pathogenesis of diverse
 15 neurological disorders. Neurotrophins exert many of their biological effects through
 specific interactions with a class of transmembrane receptor tyrosine kinases (trkA,
 trkB and trkC) (Kaplan *et al*, 1991, Klein *et al*, 1991, 1992, Soppet *et al*, 1991,
 Squinto *et al*, 1991, Berkemeier *et al*, 1991, Escandon *et al*, 1993, Lamballe *et al*,
 1991). Specificity of neurotrophin action results from their selective interactions
 20 with the trk receptors. That is, trkA only binds NGF (Kaplan *et al*, 1991, Klein *et al*,
et al, 1991), trkB binds BDNF and NT-4/5 (Soppet *et al*, 1991, Squinto *et al*, 1991,
 Berkemeier *et al*, 1991, Escandon *et al*, 1993, Lamballe *et al*, 1991, Klein *et al*,
 1992, Vale and Shooter, 1985, Barbacid, 1993), and trkC exclusively binds NT-3
 (Lamballe *et al*, 1991, Vale and Shooter, 1985). This is particularly evident when
 25 the trk receptors are coexpressed with the common neurotrophin receptor p75^{NTR}
 (For review see Meakin and Shooter, 1992, Barbacid, 1993, Chao, 1994, Bradshaw
et al, 1994, Ibáñez, 1995).

The common neurotrophin receptor p75^{NTR} is a transmembrane glycoprotein
 structurally related to the tumor necrosis factor and CD-40 receptors (Meakin and

3A

-2-

- Shooter, 1992, Ryden and Ibáñez, 1996) As all neurotrophins bind to p75^{NTR} with similar affinity (Rodriguez-Tébar *et al* , 1990, Hallböök *et al* , 1991, Rodriguez-Tébar *et al* , 1992, Ibáñez, 1995), neurotrophin specificity is conventionally thought to be caused by the binding selectivity for trk receptors which are differentially expressed in different neuronal populations (Ibáñez, 1995) However, accumulated experimental data on neurotrophin activity reveal important functional aspects of p75^{NTR} (Heldin *et al* , 1989, Jing *et al* , 1992, Herrmann, 1993, Barker and Shooter, 1994, Dobrowsky *et al* , 1994, Matsumoto *et al.*, 1995, Marchetti *et al* , 1996, Washiyama *et al* , 1996) The common neurotrophin receptor enhances functions and increases binding specificity of trk receptors (Barker and Shooter, 1994, Mahadeo *et al.*, 1994, Chao and Hempstead, 1995, Ryden and Ibáñez, 1996) In addition, p75^{NTR} possesses unique, trk-independent signaling properties which involve ceramide production through activation of the sphingomyelin cycle (Dobrowsky *et al* , 1994), apoptosis (cell death) (Van der Zee *et al* , 1996, Cassaccia-Bonnet *et al* , 1996, Frade *et al* , 1996), and activation of the transcription factor NFκB (Carter *et al* , 1996) Recently, p75^{NTR} has been demonstrated to participate in human melanoma progression (Herrmann *et al.*, 1993, Marchetti *et al* , 1996) Furthermore, NGF and NT-3 increase the production of heparin by 70W melanoma cells, which is associated with their metastatic potential (Marchetti *et al* , 1996) Although this effect has been shown to be mediated by the common neurotrophin receptor, neither BDNF nor NT-4/5 appeared to be active

Due to the implication of NGF/p75^{NTR} binding in various disease states, a need exists for pharmaceutical agents and methods of use thereof for interfering with the binding of NGF to the p75^{NTR} common neurotrophin receptor

25 SUMMARY OF THE INVENTION

- The present invention relates to the discovery of molecular structural features which contribute to the ability of a compound to inhibit the binding of NGF to the common neurotrophin receptor p75^{NTR} Compounds which have these features are of use, for example, for inhibiting binding of NGF to p75^{NTR} Such compounds can also be used to treat a patient having a condition which is mediated, at least in part, by the binding of NGF to p75^{NTR}

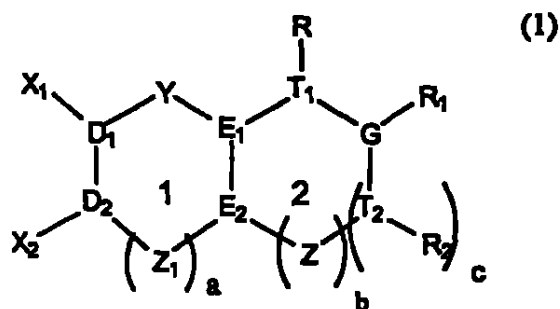
X3

-3-

In one embodiment, the present invention relates to compositions which inhibit the binding of nerve growth factor to the p75^{NTR} common neurotrophin receptor and methods of use thereof

In one embodiment, the compound which inhibits binding of nerve growth factor to p75^{NTR} comprises at least two of the following (1) a first electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys³⁴ of nerve growth factor; (2) a second electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys³⁵ of nerve growth factor; (3) a third electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys³⁸ of nerve growth factor; (4) a fourth electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys³² of nerve growth factor; and (5) a hydrophobic moiety which interacts with the hydrophobic region formed by amino acid residues of nerve growth factor, including Ile³¹, Phe¹⁰¹ and Phe³⁶. Such inhibitors, preferably, bind nerve growth factor via at least two of the foregoing interactions

In one embodiment, compounds which inhibit binding of nerve growth factor to p75^{NTR} have Formula 1,

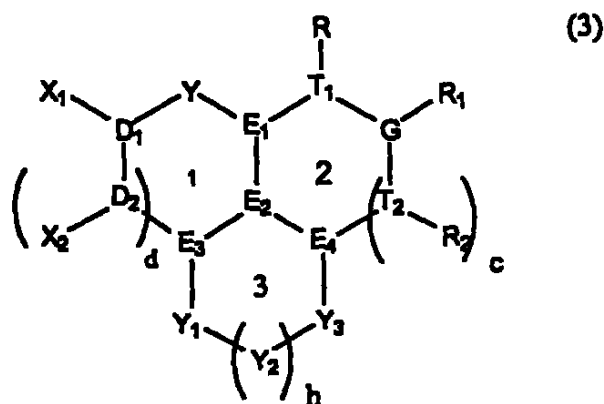


In Formula 1, D₁, D₂, E₁, E₂ and G are each, independently, an sp²-hybridized carbon or nitrogen atom. One of X₁ and X₂ is a hydrogen atom or absent, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group. R and R₂ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group, such as O, S, CH₂, or NR₃, where R₃ is H, alkyl, preferably C₁-C₆-alkyl, or aryl, such as phenyl. R, R₂ and one of X₁ and X₂ can also each be, independently, an electronegative atom or functional group, such as alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₂H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂,

- ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl group or a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom Y is N, O, S, C-L or N-L, where L is H, alkyl, preferably C₁-C₆-alkyl, or an electronegative atom or functional group, such as, but not limited to, alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl groups or a halogen atom, such as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom Z and Z₁ are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl and N-P, where P is a carbohydrate moiety, such as a monosaccharide group, for example, a fucosyl, glucosyl, galactosyl, mannosyl, fructosyl, gulosyl, idosyl, talosyl, allosyl, altrosyl, ribosyl, arabinosyl, xylosyl or lyxosyl group T₁ and T₂ are each, independently, an sp²- or sp³-hybridized carbon or nitrogen atom a, b, and c are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1 R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamino or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups

- It will be appreciated that in this and the following structures, the lines connecting the variables can be single or double bonds In addition, hydrogen atoms are added to the variables as necessary to complete the valence of the atom

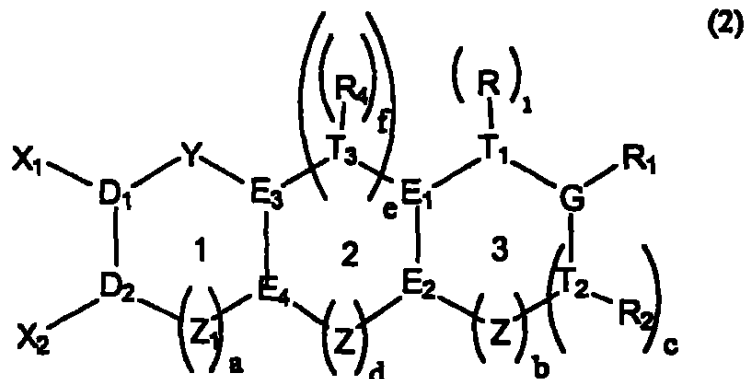
In another embodiment, the NGF/p75^{NTR} binding inhibitor has Formula 3



-5-

where D_1 , D_2 , X_1 , X_2 , Y , E_1 , E_2 , T_1 , T_2 , R , G , R_1 , R_2 , and c have the meanings given above for these variables in Formula 1. Y_1 , Y_2 , and Y_3 are independently selected from the identities given for Y in Formula 1. E_3 and E_4 are each, independently, an sp^2 -hybridized carbon or nitrogen atom, and d and h are, independently, 0 or 1.

- 5 In another embodiment, compounds which inhibit the binding of nerve growth factor to $p75^{NTR}$ have Formula 2,



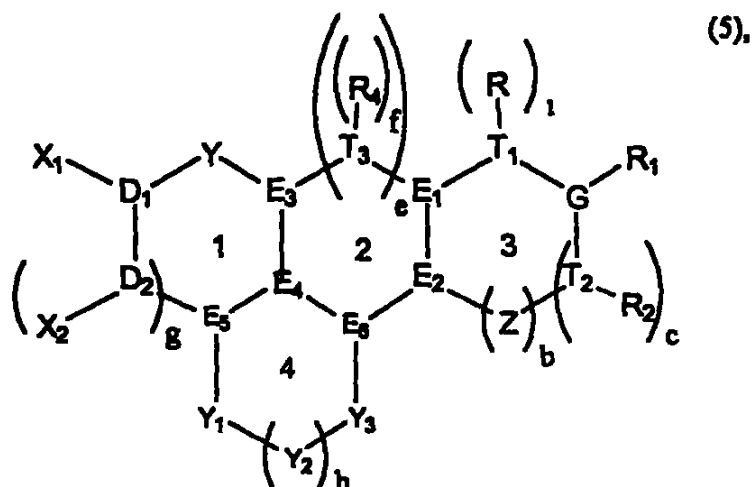
In Formula 2, D_1 , D_2 , E_1 , E_2 , E_3 , E_4 and G are each, independently, an sp^2 -hybridized carbon or nitrogen atom. One of X_1 and X_2 is a hydrogen atom or absent, while the

- 10 other is an electronegative atom or an electronegative functional group. R , R_1 and R_2 are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group, such as O, S, CH_2 , or NR_3 , where R_3 is H, OH, alkyl, preferably C_1 - C_6 -alkyl, or aryl, such as phenyl. R , R_1 and one of X_1 and X_2 can also each be, independently, an electronegative atom or functional group, such as alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, - CO_2H , - SO_3H , - SO_2H , - PO_3H_2 , - NO_2 , - ONO_2 , -CNO, -SH, -CNS, - OSO_3H , - $OC(O)(OH)$, halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl group or a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Y is N, O, S, C-L or N-L, where L is H, alkyl, preferably C_1 - C_6 -alkyl, or an electronegative atom or functional group, such as, but not limited to,
- 15 alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, - CO_2H , - SO_3H , - SO_2H , - PO_3H_2 , - NO_2 , - ONO_2 , -CNO, -SH, -CNS, - OSO_3H , - $OC(O)(OH)$, halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl groups or a halogen atom, such as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Z and Z_1 are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl and N-P, where P is a
- 20 carbohydrate moiety, such as a monosaccharide group, for example, a fucosyl,
- 25

-6-

glucosyl, galactosyl, mannosyl, fructosyl, gulosyl, idosyl, talosyl, allosyl, altrosyl, ribosyl, arabinosyl, xylosyl or lyxosyl group T_1 , T_2 and T_3 are each, independently, an sp^2 - or sp^3 -hybridized carbon or nitrogen atom. When f is 0, T_3 can further have the meanings given for Z and Z_1 , above. a , b , c , d , e , f , g , h and i are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1, at least one of d and e is 1 and at least one of f and i is 1. R_1 is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamine or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups.

10 In another embodiment, a compound which inhibits the binding of NGF to p75^{NTR} has Formula 5,



wherein D_1 , D_2 , X_1 , X_2 , E_1 , E_2 , E_3 , T_1 , T_2 , T_3 , Z , G , R , R_1 , R_2 , R_4 , b , e , f , i , and c have the meanings given for these variables in Formula 2. Y_1 , Y_2 , and Y_3 are independently selected from the identities given for Y in Formula 2, and h is 0 or 1. E_5 and E_6 are each, independently, an sp^2 -hybridized carbon or nitrogen atom, and g is 0 or 1. Ring 4 can be further unsubstituted or substituted with one or more substituents, such as alkyl or aryl groups.

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the invention, or pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

44

The invention also provides a method of inhibiting the binding of nerve growth factor to the p75^{NTR} receptor. The method comprises contacting cells which express the p75^{NTR} receptor with a nerve growth factor/p75^{NTR} binding inhibitor of the invention in an amount which is sufficient to inhibit binding of nerve growth factor to the p75^{NTR} receptor. The method can be practiced *in vivo* or *in vitro*.

In another embodiment, the invention relates to a method of treating a condition in a patient which is mediated by the binding of nerve growth factor to the p75^{NTR} receptor. The method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a nerve growth factor/p75^{NTR} binding inhibitor of the invention. Preferably, the compound to be administered selectively inhibits the binding of nerve growth factor to p75^{NTR} in cells which do not express the NGF receptor trkA.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 illustrates examples of suitable configurations for electronegative atoms in the NGF/p75^{NTR} binding inhibitors of the invention.

Figure 2 illustrates examples of electronegative functional groups.

Figure 3 sets forth a synthetic pathway for certain compounds of the invention, Pg = protecting group.

Figure 4 sets forth a synthetic pathway for certain compounds of the invention.

Figure 5 sets forth a synthetic pathway for certain compounds of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Nerve growth factor (also referred to hereinafter as "NGF") is a neurotrophin implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease, epilepsy and pain (Ben and Represa, 1990, McKee *et al*, 1991, Leven and Mendel, 1993, Woolf and Doubell, 1994, Rashid *et al*, 1995, McMahon *et al*, 1995). The binding of NGF to its receptors is determined by distinct sequences within its primary amino acid structure. While several regions of NGF participate in the NGF/trkA interaction,

mutation studies suggest that relatively few key residues, namely those located in the NGF amino and carboxyl termini, are required for high affinity binding

NGF displays high and low affinity binding sites in sensory and sympathetic neurons and in pheochromocytoma PC12 cells (Sutter *et al* , 1979, Landreth and Shooter, 1980, Schechter and Bothwell, 1981) The coexpression of the common neurotrophin p75^{NTR} receptor with trkA is required to form the high affinity binding site (Hempstead *et al* , 1991, Barker and Shooter, 1994, Mahadeo *et al* , 1994, Chao and Hempstead, 1995) Several models of the trkA-p75^{NTR} interaction have been proposed to explain high affinity NGF binding (Bothwell, 1991, Chao, 1992b, Chao and Hempstead, 1995, Wolf *et al* , 1995, Ross *et al* , 1996, Ross *et al* , 1997) These models differ with respect to direct (conformational model) or indirect (ligand-presentation model) interaction of p75^{NTR} with trkA Direct trkA-p75^{NTR} interaction is consistent with much of the existing experimental data

The hairpin loop at residues 29-35 of NGF is responsible for recognition by p75^{NTR} (Ibáñez *et al* , 1992, Radziejewski *et al* , 1992), while the amino and carboxyl termini are important binding determinants for recognition by the trkA receptor (Shih *et al* , 1994, Moore and Shooter, 1975, Suter *et al* , 1992, Burton *et al* , 1992, Kahle *et al* , 1992, Luo and Neet, 1992, Drinkwater *et al* , 1993, Treanor *et al* , 1995, Taylor *et al* , 1991, Shamovsky *et al* , 1998, Shamovsky *et al* , 1999, WO 98/06048) Truncation of either the amino or carboxyl terminus of NGF produces less active NGF analogues, similarly most deletion or point mutations of the amino terminus also lead to NGF analogues with diminished activity (Shih *et al* , 1994, Burton *et al* , 1992, 1995, Kahle *et al* , 1992, Drinkwater *et al* , 1993, Treanor *et al* , 1995, Taylor *et al* , 1991) On the other hand, the NGFΔ2-8 (NGF with residues 2-8 removed) and NGFΔ3-9 deletion mutants are almost as active as wild type NGF (Drinkwater *et al* , 1993) These NGF structure-activity relationships in combination with the considerable species variability (mouse, human, guinea pig and snake) of the amino acid sequence of the NGF termini (McDonald *et al* , 1991) are of potential value in understanding the NGF/trkA interaction

NGF exerts its biological activity as a non-covalent dimer (Treanor *et al* , 1995, Burton *et al* , 1995, McDonald *et al* , 1991, Ibáñez *et al* , 1993, Bothwell and Shooter, 1977) Two 118 residue NGF monomers are dimerized by hydrophobic

and van der Waals interactions between their three anti-parallel pairs of β -strands, consequently, the amino terminus of one NGF monomer and the carboxyl terminus of the other are spatially juxtaposed (McDonald *et al* , 1991) Furthermore, although a dimer has 2 pairs of termini, only one pair of termini is required for trkA receptor recognition (Treanor *et al* , 1995, Burton *et al* , 1995)

The X-ray crystallographic 3-dimensional structure of a dimeric mouse NGF (mNGF) has been reported (McDonald *et al* , 1991) However, within this structure, the amino terminus (residues 1-11) and the carboxyl terminus (residues 112-118) remain unresolved for both pairs of termini High flexibility of the NGF termini makes it difficult to experimentally determine their bioactive conformations, particularly since transition metal ions commonly used in X-ray crystallography (McDonald *et al* , 1991) have high affinity for His residues (Gregory *et al* , 1993) which are present in the NGF amino terminus (Bradshaw *et al* , 1994) Indeed, conformational alterations in the receptor binding domains of NGF caused by Zn^{2+} cations leading to its inactivation have been described recently (Ross *et al* , 1997) Since the amino and carboxyl termini are crucial for NGF bioactivity as mediated via trkA and because of the significance of NGF in multiple neurologic disease processes, the determination of the biologically active conformation of these termini is an important and challenging problem for computational chemistry

The present invention relates to the discovery of molecular structural features which contribute to the ability of a compound to inhibit the binding of NGF to the common neurotrophin receptor $p75^{NTR}$ Compounds which have these features are of use, for example, for inhibiting binding of NGF to $p75^{NTR}$ Such compounds can also be used to treat a patient having a condition which is mediated, at least in part, by the binding of NGF to $p75^{NTR}$

Certain compounds which inhibit the binding of NGF to $p75^{NTR}$ are disclosed in copending U S patent application, serial no 09/292,450, incorporated herein by reference in its entirety

In one embodiment, the present invention provides compounds which inhibit the binding of nerve growth factor (NGF) to the $p75^{NTR}$ receptor The compounds have at least two of the following characteristics (1) a first electronegative atom or functional group positioned to interact with Lys^{34} of NGF, (2) a second

④

51

-11-

hydrophobic region of NGF via a hydrophobic interaction. Without being bound by theory, it is believed that compounds having the disclosed structural features can interact with NGF in such a way as to interfere with, and thereby inhibit, the binding of NGF to p75^{NTR}.

- 5 The ability of a compound to interact with the amino acid residues of NGF specified above can be determined using a structural model of NGF obtained using a energy-minimization algorithm, as described in published PCT application WO 98/06048, incorporated herein by reference in its entirety. For example, a molecule will interact with the specified residues of NGF, as discussed above, if it
- 10 has at least 3 electronegative atoms (A, B and C) such that at least one of the following two conditions is satisfied: (i) atoms A and B are separated by 5-7 covalent bonds, B and C are separated by 6-8 covalent bonds, and A and C are separated by 10-14 covalent bonds and (ii) distance between A and B is between 4.5 and 7.5 angstroms, and distance between B and C is between 4.5 and 7.5 angstroms.
- 15 See Figure 1. The number of covalent bonds separating atoms can be determined from the structural formula of a molecule. Distance between atoms can be determined experimentally (e.g., by X-ray crystallography or NMR spectroscopy) or evaluated theoretically using any molecular builder (e.g., SYBYL from Tripos Inc (St. Louis, MO, USA) or QUANTA from Molecular Simulations Inc (San Diego, CA, USA) as well as any molecular modeling technique (e.g., AMBER from Oxford Molecular Group Inc /University of California, San Francisco or CHARMM from Molecular Simulations Inc) or quantum chemical technique (e.g., MNDO from Oxford Molecular Group Inc (Campbell, CA, USA) /University of Zurich, AMPAC from Semichem (Kansas City, MO, USA), CADPAC from Oxford
- 25 Molecular Group Inc./Cambridge University, Gaussian-98 from Gaussian Inc (Carnegie, PA, USA), or GAMESS from Iowa State University). Examples of suitable configurations of groups A, B and C are illustrated in Figure 1, while a representative group of electronegative functional groups is shown in Figure 2.

- Preferred NGF/p75^{NTR} inhibitors of the invention comprise a molecular
- 30 scaffold or framework, to which the electronegative atoms or functional groups are attached, either directly or via an intervening moiety. The scaffold can be, for example, a cyclic or polycyclic moiety, such as a monocyclic, bicyclic or tricyclic

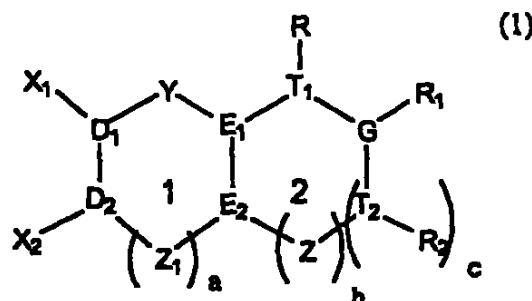
-12-

moiety, and can include one or more hydrocarbonyl or heterocyclic rings. Preferably, the scaffold includes two or more fused, planar, five- or six-membered rings. The molecular scaffold presents the attached electronegative atoms, electronegative functional groups or a combination thereof, in the proper configuration or

- 5 orientation for interaction with the appropriate residues of NGF. In addition, the molecular scaffold, such as polycyclic system, or a portion thereof, can serve as the hydrophobic group which interacts with hydrophobic residues of NGF, as described above.

In one embodiment, the NGF/p75^{NTR} inhibitor is of general Formula 1,

10



- In Formula 1, D₁, D₂, E₁, E₂ and G are each, independently, an sp³-hybridized carbon or nitrogen atom. One of X₁ and X₂ is a hydrogen atom or absent, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group. R and R₁ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group, such as O, S, CH₃, or NR₃, where R₃ is H, alkyl, preferably C₁-C₆-alkyl, or aryl, such as phenyl. R, R₂ and one of X₁ and X₂ can also each be, independently, an electronegative atom or functional group, such as alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl group or a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Y is N, O, S, C-L or N-L, where L is H, alkyl, preferably C₁-C₆-alkyl, or an electronegative atom or functional group, such as, but not limited to, alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl groups or a halogen atom, such as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Z and Z₁ are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl,

-13-

N-cycloalkyl and N-P, where P is a carbohydrate moiety, such as a monosaccharide group, for example, a fucosyl, glucosyl, galactosyl, mannosyl, fructosyl, gulosyl, idosyl, talosyl, allosyl, altrosyl, ribosyl, arabinosyl, xylosyl or lyxosyl group. T_1 and T_2 are each, independently, an sp^2 - or sp^3 -hybridized carbon or nitrogen atom. a, b and c are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1.

R_1 is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, mono- or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamino or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups. Preferred monosaccharide groups include fucosyl, glucosyl, galactosyl, mannosyl, fructosyl, gulosyl, idosyl, talosyl, allosyl, altrosyl, ribosyl, arabinosyl, xylosyl and lyxosyl groups. The electronegative substituent can be bonded to the aryl or heteroaryl ring system, alkyl, cycloalkyl, or oligo- or monosaccharide group either directly or indirectly via a bridging group, for example, an alkylene group such as a C_1 - C_4 -alkylene group or an oxaalkylene group. Suitable directly bonded and alkylene bridged electronegative atoms and functional groups include, but are not limited to, alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), carboxyalkyl, nitroalkyl, N,N-dialkylaminosulfonyl, aminocarbonyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, cyanocarbonylalkyl, haloalkyl, such as fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl or trichloromethyl, alkylamido or a halogen atom, such as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. In one embodiment, R_1 is selected from the group consisting of groups including, but not limited to, $-(CH_2)_aCOOH$, $-(CH_2)_aNO_2$, $-(CH_2)_aOH$, $-(CH_2)_aPO_3H_2$, $-(CH_2)_aSO_3H$, $-(CH_2)_aSO_2H$, $-R_4(CH_2)_aCOOH$, $-R_4(CH_2)_aNO_2$, $-R_4(CH_2)_aPO_3H_2$, $-R_4(CH_2)_aSO_3H$, $-R_4(CH_2)_aSO_2H$, and $-R_4(CH_2)_aOH$, where a is 1 to 12, preferably 1 to about 4, and R_4 is NH or O.

Rings 1 and 2 are each, independently, a five- or six-membered ring and, preferably, are both planar.

It is to be understood that compounds of Formula 1 and Formulas 2, 3 and 5, below, will further include double bonds between adjacent atoms as required to satisfy the valence of each atom. That is, double bonds are added to provide the

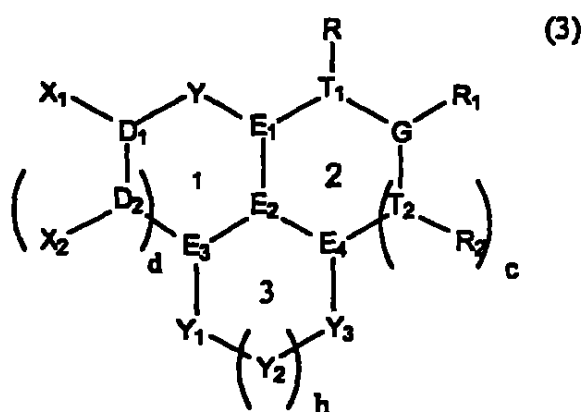
-14-

following number of total bonds to each of the following types of atoms carbon four bonds, nitrogen 3 bonds, oxygen two bonds, and sulfur two bonds

The term "alkyl", as used herein, refers to a normal, branched or cyclic aliphatic hydrocarbonyl group, which can be saturated or partially unsaturated

- 5 Preferred alkyl groups are normal, branched and cyclic C₁-C₄-alkyl and -alkenyl groups

In another embodiment, the NGF/p75^{NTR} binding inhibitor of Formula 3



- 10 where D₁, D₂, X₁, X₂, Y, E₁, E₂, T₁, T₂, R, G, R₁, R₂, and c have the meanings given above for these variables in Formula 1 Y₁, Y₂, and Y₃ are independently selected from the identities given for Y in Formula 1 E₃ and E₄ are each, independently, an sp²-hybridized carbon or nitrogen atom, and d and h are each, independently, 0 or 1

- In one embodiment of the compounds of Formula 3, R₁ is a mono- or polycyclic aryl or heteroaryl, oligo- or monosaccharide group which is substituted with at least one electronegative atom or electronegative group The mono- or polycyclic aryl or heteroaryl group is preferably substituted with an acid functional group, such as alkyl-CO₂H, alkyl-SO₃H, alkyl-SO₂H, alkyl-PO₃H₂, alkyl-OSO₃H, where the alkyl group is preferably a C₁-C₄-alkyl group In another embodiment, the electronegative atom or electronegative functional group is selected from the group consisting of alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, -CN, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, nitroalkyl, N,N-dialkylaminosulfonyl, aminocarbonyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, cyanocarbonylalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, acetamido and halogen atoms R₁ can also be an alkylamino, alkyl or alkoxy group
- 15
20
25

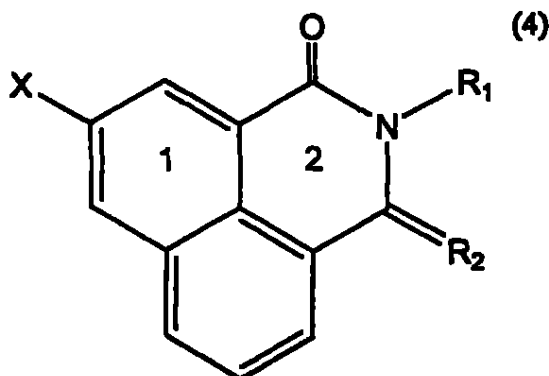
-15-

which is substituted with at least one electronegative atom or functional group For example, in one embodiment, R_1 is selected from the group consisting of

$-(CH_2)_aNO_2$, $-(CH_2)_aOH$, $-(CH_2)_aPO_3H_2$, $-(CH_2)_aSO_3H$, $-(CH_2)_aSO_2H$,
 $-O(CH_2)_aCOOH$, $-O(CH_2)_aNO_2$, $-O(CH_2)_aPO_3H_2$, $-O(CH_2)_aSO_2H$, $-O(CH_2)_aSO_3H$,
 5 $-O(CH_2)_aOH$, $-NH(CH_2)_aCOOH$, $-NH(CH_2)_aNO_2$, $-NH(CH_2)_aPO_3H_2$,
 $-NH(CH_2)_aSO_2H$, -and $NH(CH_2)_aSO_3H$, where a is 1 to 12, preferably 1 to about 4

In another embodiment of the compounds of Formula 3, R_1 is a phenyl group which is substituted by p-toluenesulfonamido or hydroxyl, or R_1 is a $-NH(CH_2)_aOH$ group, where a is 1 to about 4, a carboxyalkyl group, for example, a linear or
 10 branched carboxy- C_1 - C_6 -alkyl group, an alkoxycarbonyl group, such as a linear or branched C_1 - C_6 -alkoxycarbonyl group or an alkylcarbonate group, such as a linear or branched C_1 - C_6 -alkylcarbonate group In this embodiment, ring atom is an sp^2 -hybridized carbon atom, except for G, which is a nitrogen atom, R and R_2 are both O, and d, c and h are each 1

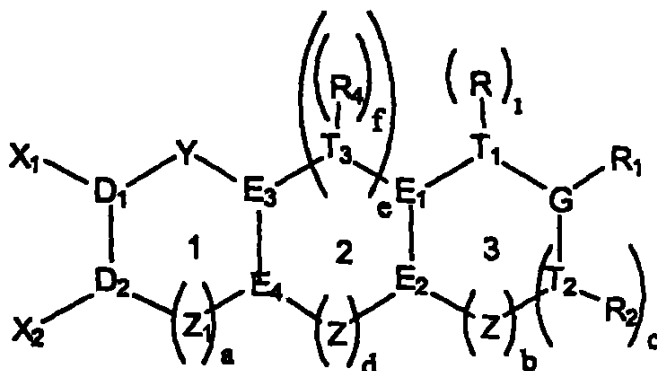
15 Preferred compounds of Formula 3 are of the formula



where X and R_1 have the meanings given above for these variables in Formula 1, R_2 is O, CH_2 or NR_3 , where R_3 is H, alkyl, preferably C_1 - C_6 -alkyl, or aryl, and rings 1 and 2 can, optionally, independently be further substituted Suitable substituents
 20 include alkyl groups, preferably normal or branched C_1 - C_6 -alkyl groups and halogen atoms

In another embodiment, the NGF/p75^{NTR} binding inhibitor is of Formula 2,

(2)



In Formula 2, D₁, D₂, E₁, E₂, E₃, E₄ and G are each, independently, an sp²-hybridized carbon or nitrogen atom. One of X₁ and X₂ is a hydrogen atom or absent, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group. R, R₂ and R₃ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group, such as O, S, CH₃, or NR₃, where R₃ is H, alkyl, preferably C₁-C₆-alkyl, or aryl, such as phenyl. R, R₂ and one of X₁ and X₂ can also each be, independently, an electronegative atom or functional group, such as alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl group or a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Y is N, O, S, C-L or N-L, where L is H, alkyl, preferably C₁-C₆-alkyl, or an electronegative atom or functional group, such as, but not limited to, alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl groups or a halogen atom, such as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Z and Z₁ are each, independently, O, S, CH, C=O, N, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl and N-P, where P is a carbohydrate moiety, such as a monosaccharide group, for example, a fucosyl, glucosyl, galactosyl, mannosyl, fructosyl, gulosyl, idosyl, talosyl, allosyl, altrosyl, ribosyl, arabinosyl, xylosyl or lyxosyl group. T₁, T₂ and T₃ are each, independently, an sp²- or sp³-hybridized carbon or nitrogen atom. When f is 0, T₃ can further have the meanings given for Z and Z₁, above. a, b, c, d, e, f and i are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1, at least one of d and e is 1 and at least one of f and i is 1.

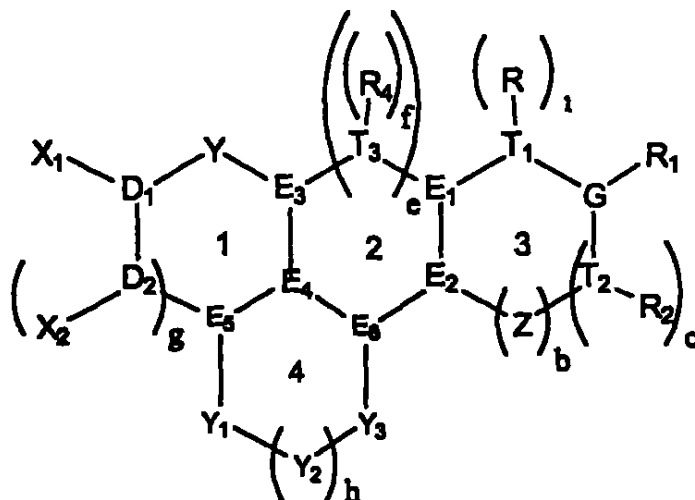
R_1 is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, oligo- or monosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl alkylamino or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups Preferred

- 5 monosaccharide groups include fucosyl, glucosyl, galactosyl, mannosyl, fructosyl, gulosyl, idosyl, talosyl, allosyl, altrosyl, ribosyl, arabinosyl, xylosyl and lyxosyl groups The electronegative substituent can be bonded to the aryl or heteroaryl ring system, or monosaccharide group either directly or indirectly via a bridging group, for example, an alkylene group such as a C_1 - C_4 -alkylene group or an oxaalkylene
- 10 group Suitable directly bonded and alkylene bridged electronegative atoms and functional groups include, but are not limited to, alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), carboxyalkyl, nitroalkyl, N,N-dialkylaminosulfonyl, aminocarbonyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl,
- 15 cyanocarbonylalkyl, haloalkyl, such as fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl or trichloromethyl, alkylamido or a halogen atom, such as a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. In one embodiment, R_1 is selected from the group consisting of groups including, but not limited to, -(CH₂)_aCOOH, -(CH₂)_aNO₂, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aPO₃H₂, -(CH₂)_aSO₃H,
- 20 -(CH₂)_aSO₂H, -R₄(CH₂)_aCOOH, -R₄(CH₂)_aNO₂, -R₄(CH₂)_aPO₃H₂, -R₄(CH₂)_aSO₂H, -R₄(CH₂)_aSO₃H, and -R₄(CH₂)_aOH, where a is 1 to 12, preferably 1 to about 4, and R₄ is NH or O

Rings 1, 2 and 3 are each, independently, a five- or six-membered ring and, preferably, are each planar

In another embodiment, the compound is of Formula 5,

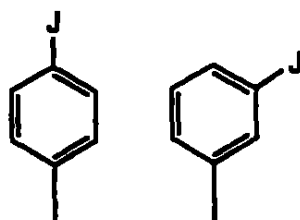
(5),



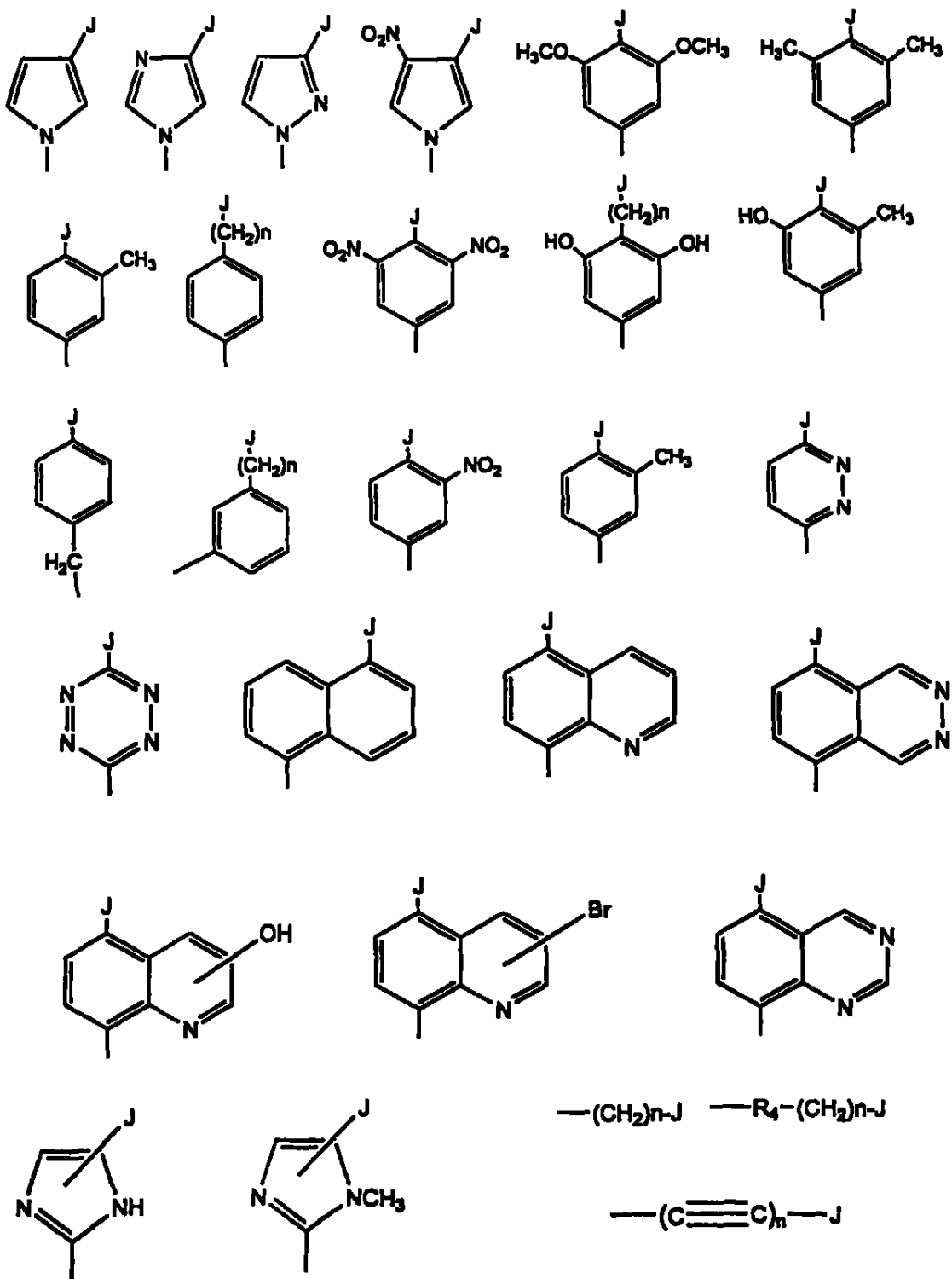
wherein D₁, D₂, X₁, X₂, E₁, E₂, E₃, T₁, T₂, T₃, Z, G, R, R₁, R₂, R₄, b, c, e, f and i have the meanings given for these variables in Formula 2 Y₁, Y₂, and Y₃ are

- 5 independently selected from the identities given for Y in Formula 2, and g and h are each, independently, 0 or 1 E₃ and E₆ are each, independently, an sp²- hybridized carbon or nitrogen atom, and g is 0 or 1 Ring 4 can be further unsubstituted or substituted with one or more substituents, such as alkyl or aryl groups

- In one embodiment of the compounds of Formulas 1, 2, 3 and 5, R₁ is
- 10 selected from the group consisting of substituted phenylene, naphthylene, quimolyene and other substituted aromatic and heteroaromatic groups R₁ can also be a substituted ethynyl or poly(ethynyl) group Suitable identities for R₁ include, but are not limited to, the groups shown below



-19-



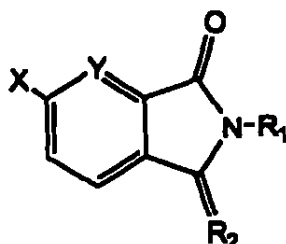
In each of these groups, J can be any of the electronegative atoms or groups described in the definition of R₁ in Formulas 1 and 2. Preferably, J is selected from the group consisting of -OH, -CN, -NO₂, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -F, -Cl, -Br, -I,

57

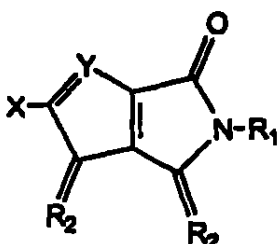
-20-

-PO₃H₂, -CF₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)CN, -CH₂F, -CH₂Cl, -CF₂H, -CCl₂H, -CCl₃ and -NHC(O)CH₃, R₄ is NH or O, and n is an integer from 0 to about 6

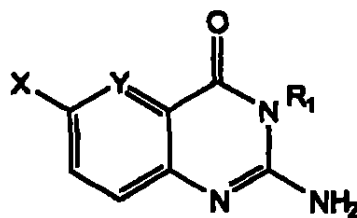
Preferred compounds of Formula 1 are represented by Formulas 6-14, 16-18, 21-30 and 32-34, below Preferred compounds of Formula 3 are represented by Formulas 15, 19, 20 and 31 below



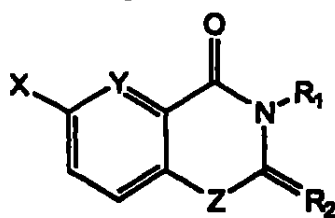
6



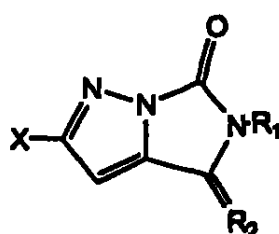
7



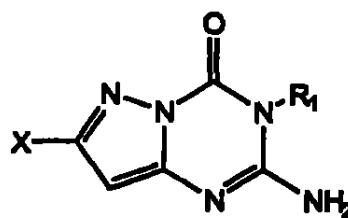
8



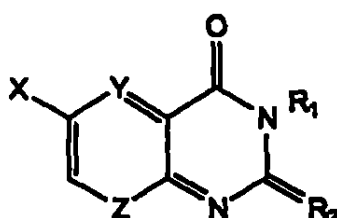
9



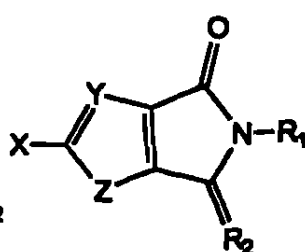
10



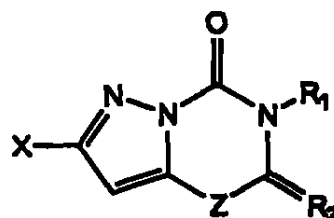
11



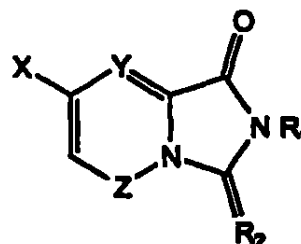
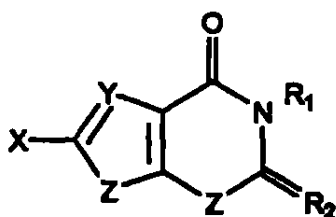
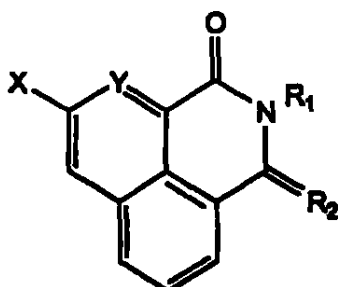
12



13



14



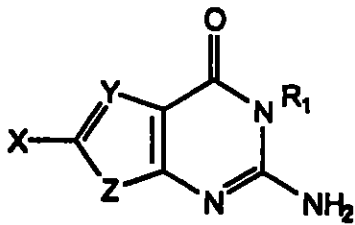
67

-21-

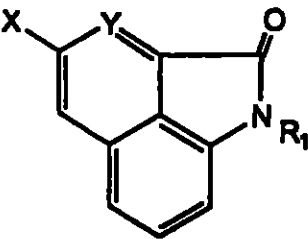
15

16

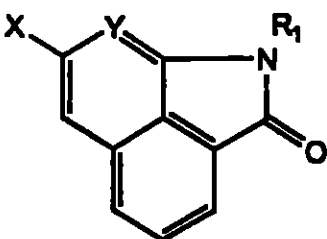
17



18



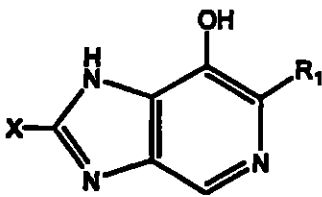
19



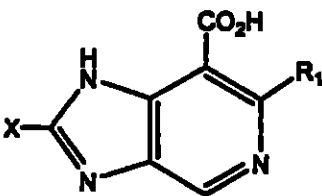
20

5

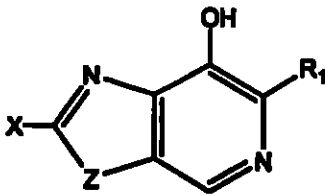
5



21

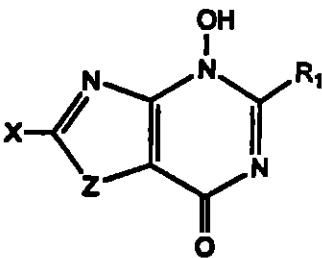


22

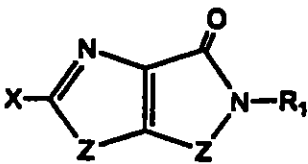


23

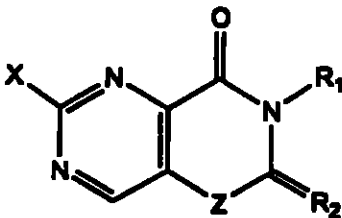
4



24

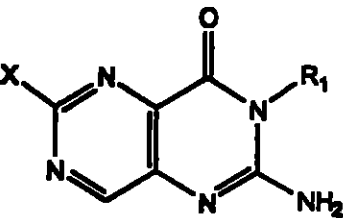


25

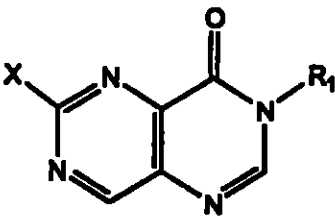


26

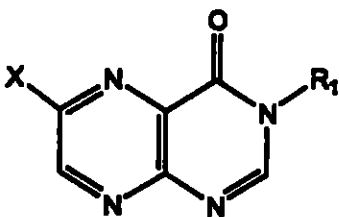
10



27

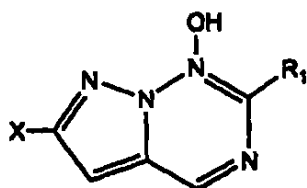


28

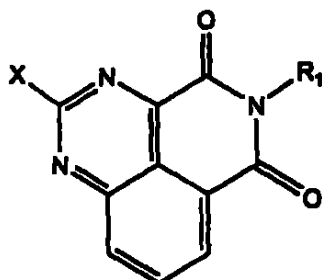


29

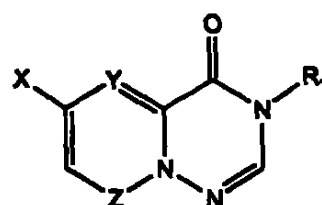
-22-



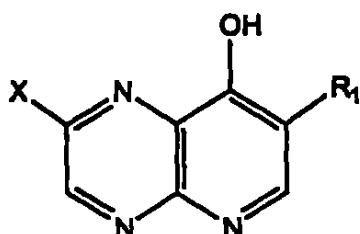
30



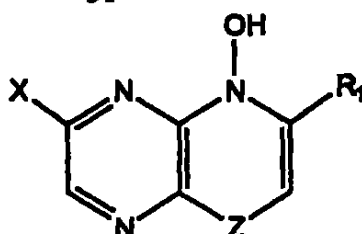
31



32



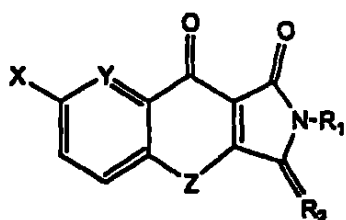
33



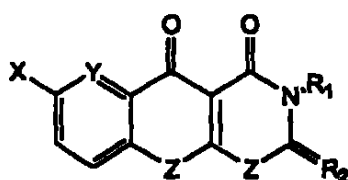
34

- 5 In each of Formulas 6-34, R_1 , X and Y have the meanings given above for these variables in Formula 1. In Formulas 6, and 9-15, Z is selected from the group consisting of O, S, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl and N-P, wherein P is a carbohydrate moiety, preferably a monosaccharide moiety, such as a fucosyl, glucosyl, galactosyl, mannosyl, fructosyl, gulosyl, idosyl, talosyl, allosyl, altrosyl, ribosyl, arabinosyl, xylosyl or lyxosyl group. In Formulas 6, 7, 9, 10 and 12-17, R_2 is selected from the group consisting of O, S, CH_2 and NR_3 , wherein R_3 is H, OH, aryl or alkyl.

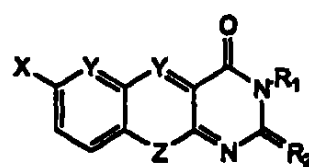
Preferred compounds of Formulas 2 and 5 are of Formulas 35-49 below



35

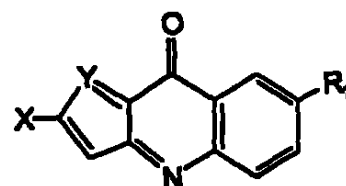
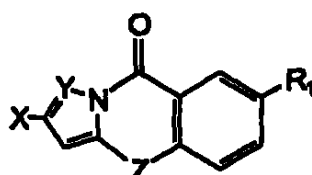
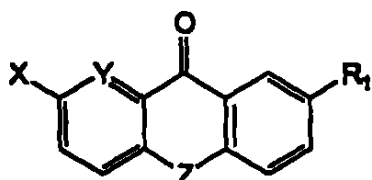


36

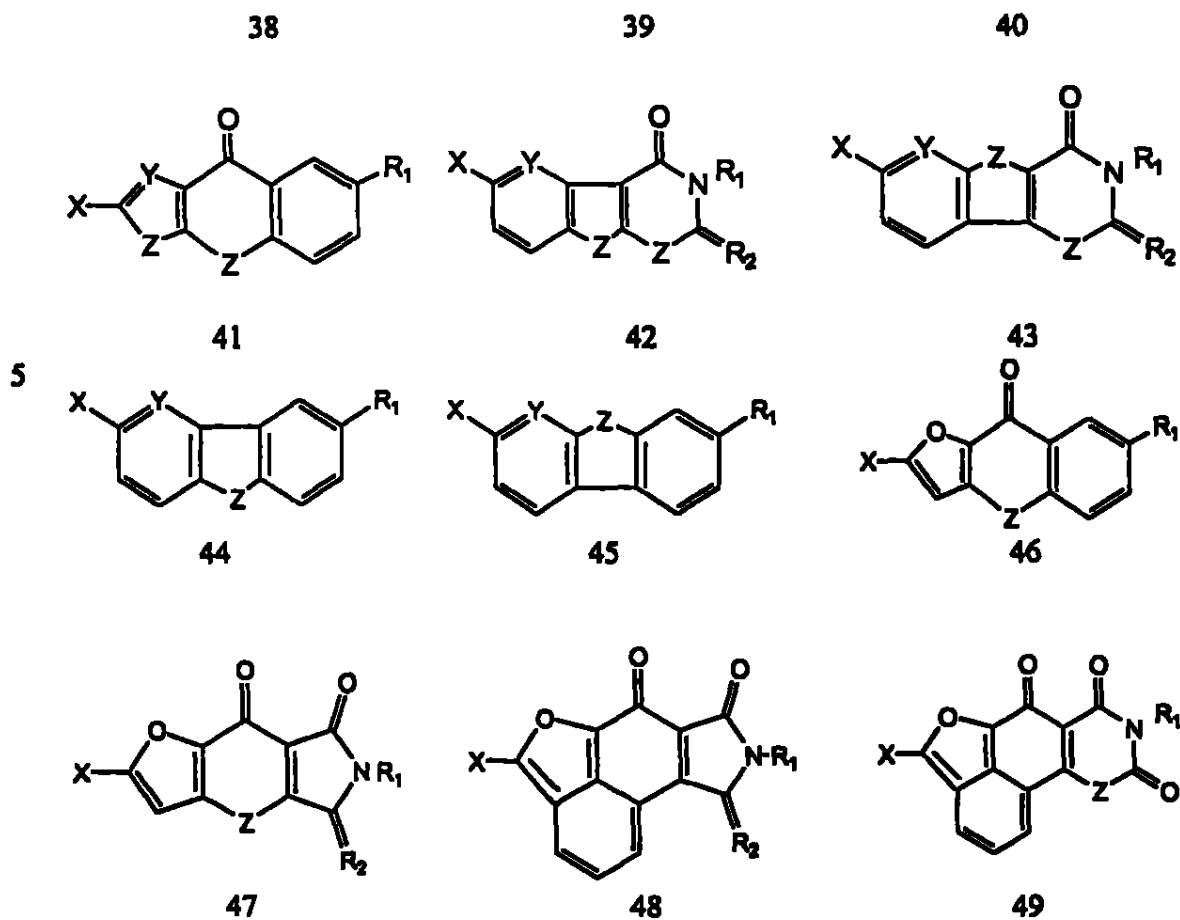


37

15

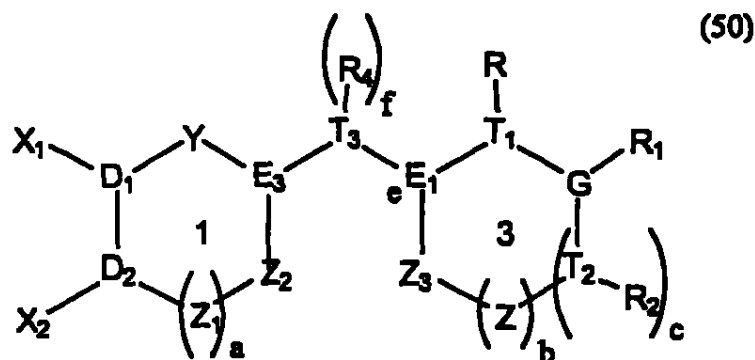


-23-



10 In Formulas 32-46, the structural variables X, R₁, R₂, Z and Y each have the identities given previously for Formula 2

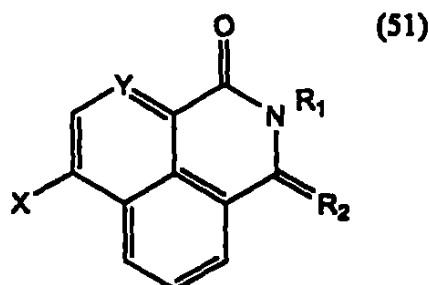
In another embodiment, the NGF/p75^{NTF} binding inhibitor is of general formula 50,



15 In Formula 50, the structural variables D₁, D₂, X₁, X₂, E₁, E₂, E₃, T₁, T₂, T₃, Z, G, R, R₁, R₂, R₄, b, and c have the meanings given for these variables in Formula 2 T₃ is

an sp^2 - or sp^3 -hybridized carbon or nitrogen atom, and is preferably an sp^2 -hybridized carbon or nitrogen atom

A preferred subset of compounds of Formula 3 is represented by Formula 51,

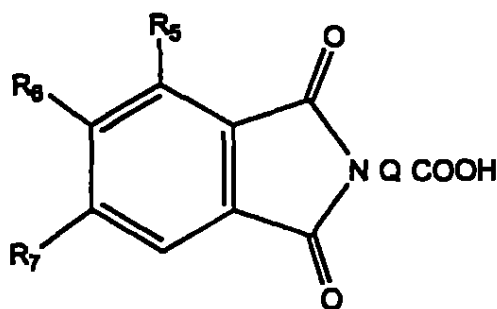


- 5 In Formula 51, X, Y and R_1 each have the meanings given for these variables in Formula 1. R_2 is O, S, CH_2 or $N-R_3$, wherein R_3 is H, OH, alkyl, preferably normal or branched C_1 - C_6 -alkyl, or aryl, such as phenyl or substituted phenyl

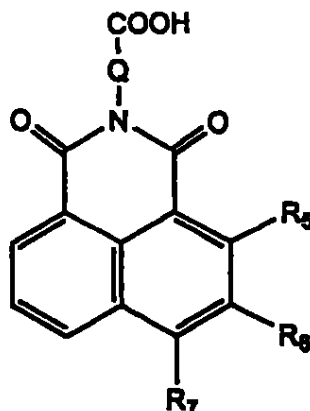
- In a preferred embodiment, the NGF/ $p75^{NTR}$ inhibitor exhibits greater NGF/ $p75^{NTR}$ binding inhibition in cells which express $p75^{NTR}$ but not $trkA$ than in
 10 cells which express both $p75^{NTR}$ and $trkA$. The binding of NGF to $p75^{NTR}$ in cells which do not express $trkA$ can, under certain conditions, mediate apoptotic cell death. The $p75^{NTR}$ receptor has a greater affinity for NGF in this proapoptotic state, that is, in cells which do not express $trkA$. Compounds which exhibit greater NGF/ $p75^{NTR}$ binding inhibition in the absence of $trkA$ advantageously selectively
 15 inhibit or interfere with processes such as apoptotic cell death, while having a smaller effect on other $p75^{NTR}$ -mediated processes

Preferred compounds which selectively inhibit the binding of NGF to $p75^{NTR}$ in cells which do not express $trkA$ include compounds of Formulas 52 and 53, below

-25-



52



53

In Formulas 52 and 53, Q is selected from the group consisting of C₁-C₃-alkylene, para- and meta-phenylene, cycloalkylene, carbohydrate and para- and meta-

- 5 -CH₂C₆H₄- In Formulas 51 and 52, R₅, R₆ and R₇ are, preferably, each, independently, H, -COOH or -NO₂. More preferably, two of R₅, R₆ and R₇ are H and the other is -COOH or -NO₂.

The present invention also relates to a method of inhibiting the binding of NGF to p75^{NTR}. The method comprises contacting NGF in the presence of p75^{NTR}

- 10 with an NGF/p75^{NTR} binding inhibitory amount of a NGF/p75^{NTR} inhibitor compound, thereby inhibiting binding of NGF to p75^{NTR}. The method can be practiced *in vitro*, for example, in a cell culture screening assay to screen compounds which potentially bind, activate or inhibit receptor function. In such a method, the inhibitor compound can function by binding and eliminating any competing function
- 15 of NGF in the sample or culture. The inhibitor compounds can also be used to control NGF activity in neuronal cell culture. The method can also be practised *in vivo*, for example, to inhibit one or more processes mediated by binding of NGF to p75^{NTR}.

- In another embodiment, the invention provides a method of treating a
- 20 condition mediated by NGF/p75^{NTR} binding in a patient. The method comprises the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a NGF/p75^{NTR} binding inhibitor, such as any of the inhibitors described above. The condition to be treated can be any condition which is mediated, at least in part, by binding of NGF to the p75^{NTR} receptor. Such conditions include, but are not limited

-26-

to, Alzheimer's disease, epilepsy, pain, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, stroke and cerebral ischemia

Preferably, the NGF/p75^{NTR} binding inhibitor to be administered selectively inhibits the binding of NGF to p75^{NTR} in cells which do not express trkA. In this embodiment, the condition is mediated, at least in part, by the binding of NGF to the p75^{NTR} receptor in cells which do not express the trkA receptor. Generally, such conditions are mediated by NGF-induced apoptotic cell death.

The quantity of a given compound to be administered will be determined on an individual basis and will be determined, at least in part, by consideration of the individual's size, the severity of symptoms to be treated and the result sought. The NGF/p75^{NTR} binding inhibitor can be administered alone or in a pharmaceutical composition comprising the inhibitor, an acceptable carrier or diluent and, optionally, one or more additional drugs.

The NGF/p75^{NTR} binding inhibitor can be administered subcutaneously, intravenously, parenterally, intraperitoneally, intradermally, intramuscularly, topically, enteral (e.g., orally), rectally, nasally, buccally, sublingually, vaginally, by inhalation spray, by drug pump or via an implanted reservoir in dosage formulations containing conventional non-toxic, physiologically acceptable carriers or vehicles. The preferred method of administration is by oral delivery. The form in which it is administered (e.g., syrup, elixir, capsule, tablet, solution, foams, emulsion, gel, sol) will depend in part on the route by which it is administered. For example, for mucosal (e.g., oral mucosa, rectal, intestinal mucosa, bronchial mucosa) administration, nose drops, aerosols, inhalants, nebulizers, eye drops or suppositories can be used. The compounds and agents of this invention can be administered together with other biologically active agents, such as analgesics, anti-inflammatory agents, anesthetics and other agents which can control one or more symptoms or causes of a p75^{NTR}-mediated condition.

In a specific embodiment, it may be desirable to administer the agents of the invention locally to a localized area in need of treatment, this may be achieved by, for example, and not by way of limitation, local infusion during surgery, topical application, transdermal patches, by injection, by means of a catheter, by means of a suppository, or by means of an implant, said implant being of a porous, non-porous,

-27-

or gelatinous material, including membranes, such as sialastic membranes or fibers
For example, the agent can be injected into the joints

The compound of the invention can, optionally, be administered in combination with one or more additional drugs which, for example, are known for
5 treating and/or alleviating symptoms of the condition mediated by p75^{NTR} The additional drug can be administered simultaneously with the compound of the invention, or sequentially

The present invention also provides pharmaceutical compositions Such compositions comprise a therapeutically (or prophylactically) effective amount of
10 one or more NGF/p75^{NTR} binding inhibitors, preferably one or more compounds of Formulas 1, 2, 4 or 5, as described above, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient Suitable pharmaceutically acceptable carriers include, but are not limited to, saline, buffered saline, dextrose, water, glycerol, ethanol, and combinations thereof The carrier and composition can be sterile The formulation
15 should suit the mode of administration

Suitable pharmaceutically acceptable carriers include but are not limited to water, salt solutions (e g , NaCl), alcohols, gum arabic, vegetable oils, benzyl alcohols, polyethylene glycols, gelatin, carbohydrates such as lactose, amylose or starch, cyclodextrin, magnesium stearate, talc, silicic acid, viscous paraffin, perfume
20 oil, fatty acid esters, hydroxymethylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, etc The pharmaceutical preparations can be sterilized and if desired, mixed with auxiliary agents, e g., lubricants, preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, salts for influencing osmotic pressure, buffers, coloring, flavoring and/or aromatic substances and the like which do not deleteriously react with the active compounds

The composition, if desired, can also contain minor amounts of wetting or emulsifying agents, or pH buffering agents The composition can be a liquid solution, suspension, emulsion, tablet, pill, capsule, sustained release formulation, or powder The composition can be formulated as a suppository, with traditional
25 binders and carriers such as triglycerides Oral formulation can include standard carriers such as pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, polyvinyl pyrrolidone, sodium saccharine, cellulose, magnesium carbonate, etc
30

-28-

The composition can be formulated in accordance with the routine procedures as a pharmaceutical composition adapted for intravenous administration to human beings. Typically, compositions for intravenous administration are solutions in sterile isotonic aqueous buffer. Where necessary, the composition may also include a solubilizing agent and a local anesthetic to ease pain at the site of the injection. Generally, the ingredients are supplied either separately or mixed together in unit dosage form, for example, as a dry lyophilized powder or water free concentrate in a hermetically sealed container such as an ampule or sachet indicating the quantity of active agent. Where the composition is to be administered by infusion, it can be dispensed with an infusion bottle containing sterile pharmaceutical grade water, saline or dextrose/water. Where the composition is administered by injection, an ampule of sterile water for injection or saline can be provided so that the ingredients may be mixed prior to administration.

The pharmaceutical compositions of the invention can also include an agent which controls release of the NGF/p75^{NTR} inhibitor compound, thereby providing a timed or sustained release composition.

The present invention also relates to prodrugs of the NGF/p75^{NTR} binding inhibitors disclosed herein, as well as pharmaceutical compositions comprising such prodrugs. For example, compounds of the invention which include acid functional groups or hydroxyl groups can also be prepared and administered as a corresponding ester with a suitable alcohol or acid. The ester can then be cleaved by endogenous enzymes within the patient to produce the active agent.

In a further embodiment, the invention relates to the use of an NGF/p75^{NTR} binding inhibitor, such as any of the compounds described above, for treating a condition mediated by binding of NGF to p75^{NTR}. The invention further relates to the use of these compounds for the manufacture of a medicament for treating a condition mediated by binding of NGF to p75^{NTR}.

Representative syntheses of compounds of the invention are set forth in the following examples. Other synthetic pathways that can be used to prepare certain compounds of the invention are illustrated in Figures 3 and 4.

EXAMPLES

Example 1 Synthesis of NGF/p75^{NTR} inhibitors**General methods**

Reagents and solvents were obtained from commercial sources (Sigma, Aldrich, BDH). THF was dried by refluxing with benzophenone and potassium and subsequently distilled. All other solvents were utilized as they were received.

Thin layer chromatography (TLC) solvent systems used are given in Table 1. These were developed by ascending TLC on precoated aluminum backed sheets of silica gel 60 F254 (Merck). TLC plates were developed using ultra-violet light, iodine crystal and/or ninhydrin.

Melting points (mp) were determined on a Thomas Hoover Unimelt melting point apparatus and are uncorrected.

NMR spectra of final compounds were determined on an AVANCE 300 MHz NMR spectrometer. All NMR samples were prepared in DMSO-d₆ unless otherwise indicated. Chemical shifts are reported as δ parts per million using DMSO as an internal reference. Mass spectrometric (MS) analyses are performed on a Varian Instrument VG Quattro multiple quadrupole spectrometer using electrospray ionization (ESI). The spectra were all obtained in the negative ion mode. IR spectra were recorded on a Bomem MB-120 FT-IR spectrophotometer.

Abbreviations used herein are: HOAc, glacial acetic acid; THF, tetrahydrofuran; DMSO-*d*₆, deuterated dimethylsulfoxide; CHCl₃, chloroform; MeCN, acetonitrile; H₂O, distilled water; MeOH, methanol; EtOH, ethanol; TEA, triethylamine; EtOAc, ethyl acetate.

67

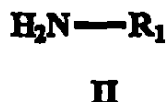
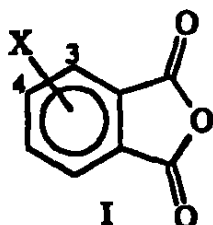
Table 1 List of Solvent Systems

5

Solvent Code	Solvent System	Solvent Ratio
A	MeOH HOAc	5 1
B	MeCN H ₂ O.MeOH	8 1 1
C	MeCN H ₂ O MeOH	4 1 1
D	CHCl ₃ MeOH HOAc	95 10 3
E	EtOH HOAc	50 1

General Synthesis of Phthalimide derivatives

Method A The phthalimide series of compounds was prepared through the
 10 condensation of stoichiometric amounts of phthalic anhydride or a phthalic
 anhydride derivative (I) with an appropriate primary amine (II) The combined
 reagents were dissolved in glacial acetic acid, placed under a N₂ atmosphere and
 refluxed. The progress of the reaction was monitored by TLC Final clear solutions
 were concentrated *in vacuo* and the resulting crude material was either reprecipitated
 15 from 1,4-dioxane/1N HCl or HOAc/H₂O and/or recrystallized from 95% ethanol,
 THF or 1,4-dioxane In the instances where the final product precipitated out of the
 reaction solution, the completed reaction mixture was cooled to room temperature,
 the solid collected by filtration and washed with distilled water This precipitate was
 reprecipitated with 1,4-dioxane/ 1N HCl or HOAc/H₂O and/or recrystallized from
 20 95% ethanol, THF or 1,4-dioxane



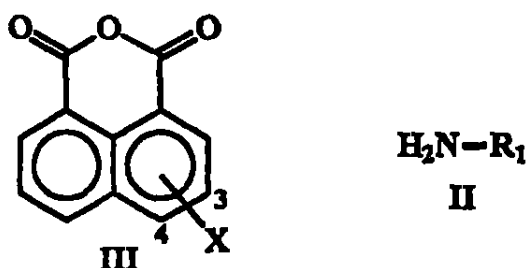
where X and R₁ are as previously defined

27

Method B Reaction conditions and purification procedures were similar to those of method A. However, instead of stoichiometric amounts of reagents, the anhydride (I) and the primary amine(II) were combined in a 1:2 ratio with the optional addition of 1 equivalent of anhydrous sodium acetate. During the course of preparing the various phthalimide derivatives, these reaction conditions were found to lead to increased product yields.

General Synthesis of Naphthalimide derivatives

Method A 1,8-naphthalic anhydride or its derivative (III) was reacted with an appropriate primary amine (II) under conditions similar to those of method A for the phthalimide series. Glacial acetic acid, dry THF, dry 1,4-dioxane or DMSO were used as solvents. Purification also included fractional recrystallisation.

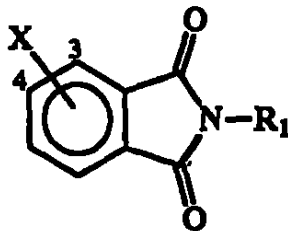


Method B As per method B for the phthalimide series. Glacial acetic acid was the only solvent used under these conditions.

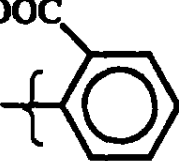
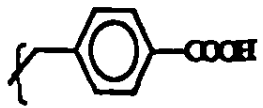
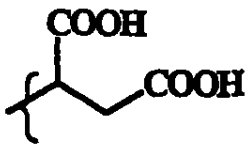
15 General Synthesis of Amino Phthalimide or Amino Naphthalimide Derivatives

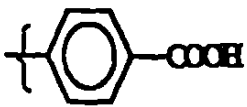
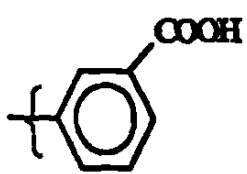
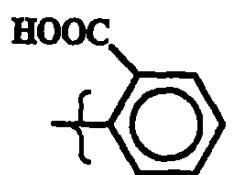
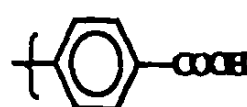
The amino-N-substituted phthalimides and amino-N-substituted naphthalimides were synthesized via the reduction of the corresponding nitro-N-substituted phthalimides or nitro-N-substituted naphthalimides with 10% palladium on activated charcoal in glacial acetic acid or glacial acetic acid/1,4-dioxane under a hydrogen atmosphere. Upon completion, as indicated by TLC, the catalyst was removed by filtering through a celite pad and the clear filtrate concentrated. The crude material was purified using procedures similar to those described above.

Table 2 Synthesized Phthalimide Derivatives



Compd	X	R ₁	Name
100	4-COOH	CH ₂ COOH	4-carboxy-N-(1-carboxymethyl)phthalimide
101	4-COOH	CH ₂ CH ₂ COOH	4-carboxy-N-(2-carboxyethyl)phthalimide
102	4-COOH	CH ₂ (CH ₂) ₂ COOH	4-carboxy-N-(3-carboxypropyl)phthalimide
103	4-COOH	CH ₂ (CH ₂) ₃ COOH	4-carboxy-N-(4-carboxybutyl)phthalimide
104	4-COOH	CH ₂ (CH ₂) ₄ COOH	4-carboxy-N-(5-carboxypentyl)phthalimide
105	4-COOH		4-carboxy-N-(p-carboxyphenyl)phthalimide
106	4-COOH		4-carboxy-N-(m-carboxyphenyl)phthalimide

Compd	X	R ₁	Name
107	4-COOH		4-carboxy-N-(<i>o</i> -carboxyphenyl)phthalimide
108	4-COOH		4-carboxy-N-(<i>p</i> -carboxyphenylmethyl)phthalimide
109	4-COOH		4-carboxy-N-phenylphthalimide
111	4-COOH		4-carboxy-N-aspartylphthalimide
120	3-NO ₂	CH ₂ COOH	3-nitro-N-(1-carboxymethyl)phthalimide
121	3-NO ₂	CH ₂ CH ₂ COOH	3-nitro-N-(2-carboxyethyl)phthalimide
122	3-NO ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ COOH	3-nitro-N-(3-carboxypropyl)phthalimide
123	3-NO ₂	CH ₂ (CH ₂) ₃ COOH	3-nitro-N-(4-carboxybutyl)phthalimide
124	3-NO ₂	CH ₂ (CH ₂) ₄ COOH	3-nitro-N-(5-carboxypentyl)phthalimide

Compd	X	R ₁	Name
125	3-NO ₂		3-nitro-N-(<i>p</i> -carboxyphenyl)phthalimide
126	3-NO ₂		3-nitro-N-(<i>m</i> -carboxyphenyl)phthalimide
127	3-NO ₂		3-nitro-N-(<i>o</i> -carboxyphenyl)phthalimide
140	4-NO ₂	CH ₂ COOH	4-nitro-N-(1-carboxymethyl)phthalimide
141	4-NO ₂	CH ₂ CH ₂ COOH	4-nitro-N-(2-carboxyethyl)phthalimide
142	4-NO ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ COOH	4-nitro-N-(3-carboxypropyl)phthalimide
143	4-NO ₂	CH ₂ (CH ₂) ₃ COOH	4-nitro-N-(4-carboxybutyl)phthalimide
144	4-NO ₂	CH ₂ (CH ₂) ₄ COOH	4-nitro-N-(5-carboxypentyl)phthalimide
145	4-NO ₂		4-nitro-N-(<i>p</i> -carboxyphenyl)phthalimide

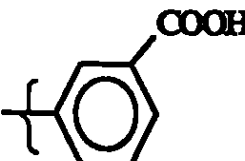
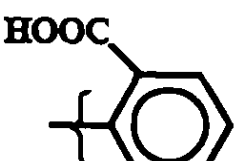
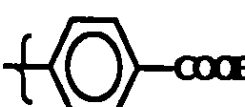
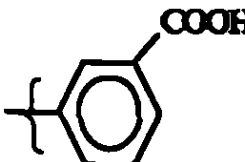
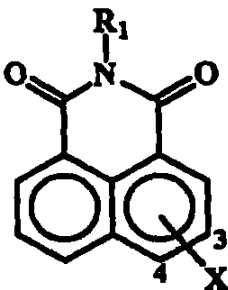
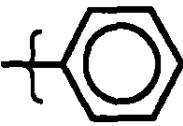
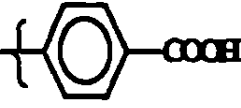
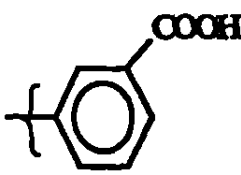
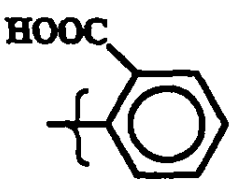
Compd	X	R ₁	Name
146	4-NO ₂		4-nitro-N-(<i>m</i> -carboxyphenyl)phthalimide
147	4-NO ₂		4-nitro-N-(<i>o</i> -carboxyphenyl)phthalimide
165	4-NH ₂		4-amino-N-(<i>p</i> -carboxyphenyl)phthalimide
166	4-NH ₂		4-amino-N-(<i>m</i> -carboxyphenyl)phthalimide

Table 3 Synthesized Naphthalimide Derivatives



5

Compd	X	R ₁	Name
205	3-NO ₂		3-nitro-N-(<i>p</i> -carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide
206	3-NO ₂		3-nitro-N-(<i>m</i> -carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide
207	3-NO ₂		3-nitro-N-(<i>o</i> -carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide
208	3-NO ₂		3-nitro-N-(<i>p</i> -carboxyphenylmethyl)-1,8-naphthalimide

Compd	X	R ₁	Name
209	3-NO ₂		3-nitro-N-phenyl-1,8-naphthalimide
225	4-NO ₂		4-nitro-N-(p-carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide
226	4-NO ₂		4-nitro-N-(m-carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide
227	4-NO ₂		4-nitro-N-(o-carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide



5 Synthesis of Phthalimide Derivatives

Method A

4-carboxy-N-(carboxymethyl)phthalimide (100)

4-carboxyphthalic anhydride (benzene tricarboxylic acid anhydride) (1 0 g, 0 0052 mol), glycine (0 3907 g, 0 0052 mol) and 50-60 mls of glacial acetic acid were added to a 100 ml round-bottom flask equipped with a reflux condenser, heating mantle and stir plate. The system was placed under a N₂ atmosphere and heated to a gentle reflux. The progress of the reaction was monitored by TLC. After 7 hours the clear colourless solution was cooled to room temperature. The resulting white precipitate was filtered through a Buchner funnel and washed three times with 10 mls of distilled water. This crude material was recrystallized in EtOH/H₂O to

5

15

25

4-carboxyphthalic anhydride (1.0 g, 0.0052 mol) and 5-aminopentanoic acid (0.61 g, 0.0052 mol) were refluxed as above overnight. Crystallisation of the product from EtOH yielded 1.51 g (72%) of 103 as a white solid mp=223°C, R_f

-39-

0.79 (A) R_f 0.92 (C) R_f 0.36 (D) IR (cm⁻¹) 2750-3375 (OH), 3084 (C=CH), 2665 (C-H), 1767 (C=O), 1705 (bs, C=O), 1620 (C=C), 1486 (C=C), 1402 (CH₂), 1382 (C-O), 1302 (C-O), 732 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 291 (15), 290 (100)

4-carboxy-N-(5-carboxypentyl)phthalimide (104)

- 5 4-carboxyphthalic anhydride (1.0 g, 0.0052 mol) and 6-aminohexanoic acid (0.68 g, 0.0052 mol) were refluxed as above overnight. Crystallisation of the product from EtOH yielded 1.35 g (85%) of 104 as a white solid mp=202-204°C, R_f 0.80 (A) R_f 0.84 (B) R_f 0.47 (D) IR (cm⁻¹) 2800-3250 (OH), 3103 (C=CH), 2675 (C-H), 1769 (C=O), 1709 (bs, C=O), 1625 (C=C), 1485 (C=C), 1403 (C-O), 1303 (C-O), 730 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 305 (16), 304 (100)

4-carboxy-N-(*p*-carboxyphenyl)phthalimide (105)

- 15 4-carboxyphthalic anhydride (1.0 g, 0.0052 mol) and *p*-aminobenzoic acid (0.714 g, 0.0052 mol) were refluxed as above overnight. A clean product from the mother liquor fraction was not obtained. Crystallisation of the precipitated product from MeOH/H₂O yielded 0.88 g (55%) of 105 as a white solid mp=377-379°C, R_f 0.90 (A) R_f 0.76 (B) R_f 0.46 (D) IR (cm⁻¹) 2750-3200 (OH), 3077 (C=CH), 2652 (C-H), 1777 (C=O), 1731 (C=O), 1699 (C=O), 1604 (C=C), 1512 (C=C), 1485 (C=C), 1428 (C=C), 1376 (C-O), 1310 (C-O), 1092 (C-O), 723 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 311 (23), 310 (100)

20 4-carboxy-N-(*m*-carboxyphenyl)phthalimide (106)

- 25 4-carboxyphthalic anhydride (1.0 g, 0.0052 mol) and *m*-aminobenzoic acid (0.714 g, 0.0052 mol) were refluxed as above overnight. Crystallisation of the product from MeOH yielded 1.21 g (72%) of 106 as a white solid mp=>380°C, R_f 0.87 (A) R_f 0.75 (C) R_f 0.27 (D) IR (cm⁻¹) 2700-3125 (OH), 3090 (C=CH), 2665 (C-H), 1780 (C=O), 1731 (C=O), 1699 (C=O), 1610 (C=C), 1589 (C=C), 1484 (C=C), 1452 (C=C), 1383 (C-O), 1310 (C-O), 1222 (C-O), 722 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 311 (22), 310 (100)

4-carboxy-N-(*o*-carboxyphenyl)phthalimide (107)

4-carboxyphthalic anhydride (1.0 g, 0.0052 mol) and *m*-aminobenzoic acid (0.714 g, 0.0052 mol) were refluxed as above for 24 hours. Crystallisation of the product from HOAc/H₂O yielded 0.96 g (59%) of 107 as a white solid. mp=262-

- 5 264°C, R_f 0.81 (A) R_f 0.77 (B) R_f 0.28 (D) ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.55 (dd, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J*=7.8, 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J*=7.8, 7.8, 1.4 Hz), 8.06 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=7.7, 0.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.117 (dd, *J*=1.3, 0.6 Hz, 1H), IR (cm⁻¹) 2800-3100 (OH), 3064 (C=CH), 2646 (C-H), 1779 (C=O), 1716 (bs, C=O), 1602 (C=C), 1493 (C=C), 1462 (C=C),
10 1385 (C-O), 1261 (C-O), 1217 (C-O), 722 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 311 (20), 310 (100)

4-carboxy-N-(*p*-carboxyphenyl methyl)phthalimide (108)

4-carboxyphthalic anhydride (0.5 g, 0.0026 mol) and 4-(aminomethyl)benzoic acid (0.39 g, 0.0026 mol) were refluxed as above overnight.

- 15 Crystallisation of the product from 1,4-dioxane/H₂O yielded 0.67 g (79%) of 108 as a white solid. mp=365-366°C, R_f 0.76 (A) R_f 0.71 (C) R_f 0.50 (D) IR (cm⁻¹) 2800-3100 (OH), 3071 (C=CH), 2678 (C-H), 1782 (C=O), 1712 (bs, C=O), 1611 (C=C), 1577 (C=C), 1428 (C=C), 1391 (C-O), 1300 (C-O), 1105 (C-O), 734 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 325 (20), 324 (100)

20 4-carboxy-N-aspartylphthalimide (111)

4-carboxyphthalic anhydride (0.5 g, 0.0026 mol) and L-aspartic acid (0.346 g, 0.0026 mol) were refluxed as above for 5 days. The clear colourless solution was concentrated under vacuum. The crude material was dissolved in EtOAc and extracted with water (3 X 25 ml). The EtOAc layer was dried over magnesium

- 25 sulfate, concentrated under vacuum with a rotary evaporator and recrystallized in EtOAc/hexanes. The product was dried in air for 24 hours and then *in vacuo* for 48-72 hours to afford 0.15 g (19%) 111 as a powdery white solid. mp=242-243°C, R_f 0.76 (A) R_f 0.52 (B) R_f (D) IR (cm⁻¹) 2750-3250 (OH), 3090 (C=CH), 2639 (C-H), 1783 (C=O), 1736 (bs, C=O), 1628 (C=C), 1485 (C=C), 1389 (bs, C-O), 1298

(C-O), 1196 (C-O), 729 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 307 (156), 306 (100), 262 (29), 218 (49)

3-nitro-N-(1-carboxymethyl)phthalimide (120)

3-nitrophthalic anhydride (0.5 g, 0.0026 mol) and glycine (0.19 g, 0.0026 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was concentrated under vacuum with a rotary evaporator and the crude material triturated with hot 1,4-dioxane. Undissolved material was filtered through a Buchner funnel and washed twice with 1 ml hot 1,4-dioxane. The filtrate was diluted with water. A white solid appeared which was filtered through a Buchner and washed three times with 3-5 ml water. The product was dried in air for a short time and then *in vacuo* for 48-72 hours to afford 0.52 g (81%) 120 as off white crystals mp=200-202°C, *R_f* 0.73 (A) *R_f* 0.77 (C) *R_f* 0.23 (D) IR (cm⁻¹) 2800-3200 (OH), 3096 (C=CH), 2652 (C-H), 1779 (C=O), 1724 (C=O), 1690 (C=O), 1648 (C=C), 1544 (N=O), 1470 (C=C), 1448 (C=C), 1412 (C-O), 1368 (N=O), 1260 (C-O), 722 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 250 (15), 249 (100), 205 (89)

3-nitro-N-(2-carboxyethyl)phthalimide (121)

3-nitrophthalic anhydride (0.5 g, 0.0026 mol) and β-alanine (0.23 g, 0.0026 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was purified as per 120 to yield 0.55 g (80%) 121 as a pale yellow powder mp=146-148°C, *R_f* 0.73 (A) *R_f* 0.87 (C) *R_f* 0.57 (D) ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.60 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 8.07 (dd, *J*=7.5, 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=8.0, 1H), IR (cm⁻¹) 2800-3200 (OH), 3097 (C=CH), 2620 (C-H), 1781 (C=O), 1725 (bs, C=O), 1617 (C=C), 1545 (N=O), 1468 (C=C), 1450 (C=C), 1395 (C-O), 1360 (N=O), 1235 (C-O), 723 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 264 (76), 263 (100), 191 (90)

3-nitro-N-(3-carboxypropyl)phthalimide (122)

3-nitrophthalic anhydride (0.5 g, 0.0026 mol) and 4-aminobutyric acid (0.268 g, 0.0026 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was purified as per 120 to yield 0.57 g (79%) 122 as a very pale orange powder

mp=144-146 °C, R_f 0.62 (A) R_f 0.87 (C) R_f 0.78 (D) IR (cm⁻¹) 3000-3250 (OH), 3219 (C=CH), 2953 (C-H), 1778 (C=O), 1716 (C=O), 1667 (C=O), 1615 (C=C), 1548 (N=O), 1442 (C=C), 1395 (C-O), 1355 (N=O), 1189 (C-O), 723 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 313 (100), 278 (65), 277 (42), 191 (71)

5 3-nitro-N-(4-carboxybutyl)phthalimide (123)

3-nitrophthalic anhydride (0.5 g, 0.0026 mol) and 5-aminopentanoic acid (0.30 g, 0.0026 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was purified as per 120 to yield 0.55 g (73 %) 123 as pale yellow flat crystals mp=158-160 °C, R_f 0.69 (A) R_f 0.90 (C) R_f 0.73 (D) ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.53 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.24 (t, J =7.1 Hz, 2H), 3.57 (t, J =6.7 Hz, 2H), 8.04 (dd, J =8.0, 7.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J =7.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J =8.0 Hz, 1H), IR (cm⁻¹) 2800-3130 (OH), 3096 (C=CH), 2691 (C-H), 1774 (C=O), 1723 (bs, C=O), 1616 (C=C), 1543 (N=O), 1466 (C=C), 1443 (C=C), 1396 (C-O), 1358 (N=O), 1209 (C-O), 1050 (C-O), 722 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 291 (92), 247 (31), 191 (100)

15 3-nitro-N-(5-carboxypentyl)phthalimide (124)

3-nitrophthalic anhydride (0.5 g, 0.0026 mol) and 6-aminohexanoic acid (0.34 g, 0.0026 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was purified as per 120 to yield 0.75 g (95 %) 124 as a pale yellow powder mp=144 °C, R_f 0.68 (A) R_f 0.89 (C) R_f 0.71 (D) IR (cm⁻¹) 2800-3180 (OH), 3096 (C=CH), 2620 (C-H), 1777 (C=O), 1723 (bs, C=O), 1617 (C=C), 1543 (N=O), 1468 (C=C), 1442 (C=C), 1395 (C-O), 1359 (N=O), 1057 (C-O), 723 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 305 (100), 191 (17)

3-nitro-N-(*p*-carboxyphenyl)phthalimide (125)

3-nitrophthalic anhydride (0.79 g, 0.0041 mol) and *p*-aminobenzoic acid (0.56 g, 0.0041 mol) were refluxed as above overnight. Concentration of the solution under vacuum by rotary evaporator and crystallisation of the product from EtOH/H₂O yielded 1.1 g (68%) of 125 as a vibrant light yellow powder mp=338-340 °C, R_f 0.76 (A) R_f 0.89 (C) R_f 0.66 (D) IR (cm⁻¹) 2750-3125 (OH), 3091 (C=CH), 2671 (C-H), 1782 (C=O), 1736 (C=O), 1693 (C=O), 1610 (C=C), 1585

-43-

(C=C), 1529 (N=O), 1513 (C=C), 1433 (C=C), 1378 (C-O), 1360 (N=O), 1291 (C-O), 766 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 311 (100), 267 (25), 191 (15)

3-nitro-N-(*m*-carboxyphenyl)phthalimide (126)

3-nitrophthalic anhydride (0.79 g, 0.0041 mol) and *m*-aminobenzoic acid

- 5 (0.56 g, 0.0041 mol) were refluxed as above overnight. Concentration of the solution under vacuum by rotary evaporator and crystallisation of the product from EtOH/H₂O yielded 1.23 g (76%) of 126 as a vibrant yellow powder mp=354-355°C, R_f 0.77 (A) R_f 0.84 (C) R_f 0.54 (D) IR (cm⁻¹) 2740-3100 (OH), 3088 (C=CH), 2665 (C-H), 1776 (C=O), 1725 (bs, C=O), 1614 (C=C), 1542 (N=O), 1460 (C=C),
10 1420 (C=C), 1382 (C-O), 1356 (N=O), 1120 (C-O), 717 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 311 (100), 267 (65), 191 (60)

3-nitro-N-(*o*-carboxyphenyl)phthalimide (127)

3-nitrophthalic anhydride (1.0 g, 0.0052 mol) and *o*-aminobenzoic acid (0.71 g, 0.0052 mol) were refluxed as above for four days. The clear solution was purified

- 15 as per 120 to yield 0.34 g (21 %) 127 as pale orange grains mp=190-192°C, R_f 0.74 (A) R_f 0.87 (C) R_f 0.62 (E) IR (cm⁻¹) 2700-3300 (OH), 3093 (C=CH), 2620 (C-H), 1718 (C=O), 1681 (bs, C=O), 1609 (C=C), 1592 (C=O), 1534 (N=O), 1482 (C=C), 1451 (C=C), 1360 (N=O), 1316 (C-O), 1257 (C-O), 771 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 311 (50), 285 (100), 241 (55), 122 (45)

20 4-nitro-N-(1-carboxymethyl)phthalimide (140)

4-nitrophthalic anhydride (0.25 g, 0.0013 mol) and glycine (0.097 g, 0.0013 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was purified as per 120 to yield 0.28 g (86 %) 140 as very pale yellow crystals mp=195-96°C, R_f 0.79 (A) R_f 0.75 (B) R_f 0.28 (D)

- 25 1730 (bs, C=O), 1622 (C=C), 1551 (N=O), 1412 (C=C), 1391 (C-O), 1351 (N=O), 1117 (C-O), 720 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 250 (7), 249 (62), 205 (100), 122 (10)

-44-

4-nitro-N-(2-carboxyethyl)phthalimide (141)

4-nitrophthalic anhydride (0.25 g, 0.0013 mol) and β -alanine (0.115 g, 0.0013 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was purified as per 120 to yield 0.31 g (90 %) 141 as a very pale yellow powder mp=206-208°C, R_f 0.84 (A) R_f 0.81 (B) R_f 0.55 (D) IR (cm⁻¹) 2800-3125 (OH), 3109 (C=CH), 2646 (C-H), 1780 (C=O), 1718 (bs, C=O), 1621 (C=C), 1536 (N=O), 1441 (C=C), 1395 (C-O), 1346 (N=O), 1228 (C-O), 724 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 263 (100), 191 (36)

4-nitro-N-(3-carboxypropyl)phthalimide (142)

4-nitrophthalic anhydride (0.25 g, 0.0013 mol) and 4-aminobutyric acid (0.134 g, 0.0013 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was purified as per 120 to yield 0.35 g (98 %) 142 as very pale yellow powder mp=176-178°C, R_f 0.82 (A) R_f 0.83 (B) R_f 0.71 (D) IR (cm⁻¹) 3000-3300 (OH), 3122 (C=CH), 1775 (C=O), 1707 (bs, C=O), 1617 (C=C), 1545 (N=O), 1446 (C=C), 1399 (C-O), 1349 (N=O), 1167 (C-O), 722 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 291 (100), 191(8)

4-nitro-N-(4-carboxybutyl)phthalimide (143)

4-nitrophthalic anhydride (0.25 g, 0.0013 mol) and 5-aminopentanoic acid (0.152 g, 0.0013 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was purified as per 120 to yield 0.37 g (98 %) 143 as dull white crystals mp=172°C, R_f 0.93 (A) R_f 0.83 (B) R_f 0.69 (D) ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.83 (m, 2H), 2.29 (t, J =7.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J =6.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J =7.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J =1.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J =7.6, 1.9 Hz, 1H), IR (cm⁻¹) 2750-3200 (OH), 3056 (C=CH), 2620 (C-H), 1773 (C=O), 1707 (bs, C=O), 1624 (C=C), 1543 (N=O), 1438 (C=C), 1403 (C-O), 1351 (N=O), 1217 (C-O), 1068 (C-O), 723 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 305 (100)

4-nitro-N-(5-carboxypentyl)phthalimide (144)

4-nitrophthalic anhydride (0.25 g, 0.0013 mol) and 6-aminohexanoic acid (0.177 g, 0.0013 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was

-45-

purified as per 120 to yield 0.39 g (97 %) 144 as very pale dull orange crystals
 mp=140°C, R_f 0.86 (A) R_f 0.85 (B) R_f 0.75 (D) IR (cm⁻¹) 2875-3125 (OH),
 3064 (C=CH), 1775 (C=O), 1706 (bs, C=O), 1624 (C=C), 1544 (N=O), 1437 (C=C),
 1398 (C-O), 1348 (N=O), 1069 (C-O), 722 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 277
 5 (100), 251 (11), 191 (124)

4-nitro-N-(*p*-carboxyphenyl)phthalimide (145)

4-nitrophthalic anhydride (0.25 g, 0.0013 mol) and *p*-aminobenzoic acid
 (0.18 g, 0.0013 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was
 purified as per 120 to yield 0.33 g (81 %) 145 as a very pale dull yellow powder
 10 mp=331-332°C, R_f 0.86 (A) R_f 0.92 (C) R_f 0.56 (D) IR (cm⁻¹) 2750-3150 (OH),
 3116 (C=CH), 2684 (C-H), 1780 (C=O), 1730 (bs, C=O), 1622 (C=C), 1608 (C=C),
 1543 (N=O), 1510 (C=C), 1434 (C=C), 1383 (C-O), 1350 (N=O), 1103 (C-O), 727
 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 311 (100), 267 (87)

4-nitro-N-(*m*-carboxyphenyl)phthalimide (146)

15 4-nitrophthalic anhydride (0.25 g, 0.0013 mol) and *m*-aminobenzoic acid
 (0.18 g, 0.0013 mol) were refluxed as above overnight. The clear solution was
 purified as per 120 to yield 0.30 g (74 %) 146 as a very pale dull yellow powder
 mp=368-370°C, R_f 0.83 (A) R_f 0.93 (C) R_f 0.53 (D) IR (cm⁻¹) 2700-3280 (OH),
 3122 (C=CH), 2687 (C-H), 1781 (C=O), 1727 (bs, C=O), 1622 (C=C), 1588 (C=C),
 1546 (N=O), 1461 (C=C), 1420 (C=C), 1386 (C-O), 1350 (N=O), 1113 (C-O), 727
 20 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 311 (68), 285 (46), 267 (46), 191 (100)

4-nitro-N-(*o*-carboxyphenyl)phthalimide (147)

4-nitrophthalic anhydride (0.5 g, 0.0026 mol) and *o*-aminobenzoic acid (0.36
 g, 0.0026 mol) were refluxed as above for four days. The clear solution was purified
 25 as per 120 with an additional final crystallisation from acetone/H₂O to yield 0.12 g
 (15 %) 147 as a very pale dull yellow powder mp=242-243 °C, R_f 0.80 (A) R_f
 0.88 (C) R_f 0.49 (D) IR (cm⁻¹) 2725-3100 (OH), 3071 (C=CH), 2646 (C-H), 1786
 (C=O), 1730 (C=O), 1693 (C=O), 1620 (C=C), 1601 (C=C), 1538 (N=O), 1491

-46-

(C=C), 1452 (C=C), 1383 (C-O), 1345 (N=O), 1123 (C-O), 723 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 311 (33), 267 (76), 241 (54), 136 (100)

Method B

4-carboxy-N-phenylphthalimide (109)

- 5 4-carboxyphthalic anhydride (benzene tricarboxylic acid anhydride) (1.0 g, 0.0052 mol), aniline (0.96 g, 0.0104 mol), and 70-80 mls of glacial acetic acid were added to a 100 ml round-bottom flask equipped with a reflux condenser, heating mantle and stir plate. The system was placed under a N₂ atmosphere. A white solid precipitated out of the clear pale yellow solution within 1 minute. The mixture was
- 10 heated to a gentle reflux. More precipitate formed during the course of the reaction. After 12 hours the mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum with a rotary evaporator. The crude material was reprecipitated in 1,4-dioxane and 1N HCl. The resultant white precipitate was filtered through a Buchner funnel and washed three times with 15 ml of water. The product was dried in air for
- 15 24 hours and then *in vacuo* for 48-72 hours to afford 1.25 g (90%) 109 as a white fluffy solid. mp=257-258°C, R_f 0.83 (A) R_f 0.76 (B) R_f 0.62 (D). IR (cm⁻¹) 2800-3125 (OH), 3071 (C=CH), 2665 (C-H), 1788 (C=O), 1719 (bs, C=O), 1602 (C=C), 1596 (C=C), 1504 (C=C), 1487 (C=C), 1399 (C-O), 1124 (C-O), 724 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 267 (16), 266 (100).

20 Synthesis of Amino-Phthalimide Derivatives

4-amino-N-(*p*-carboxyphenyl)phthalimide (165)

- 4-nitro-N-(*p*-carboxyphenyl)phthalimide (145) (0.2 g, 0.6 mmol) partially dissolved in 30 ml of 1,4-dioxane and 2 ml HOAc was added to a three necked round bottom flask equipped with a rubber septum, a gas inlet adapter and an
- 25 adapter tightly fitted with a balloon. After the reaction vessel was purged three times with N₂, 0.02 g of 10% Pd on activated charcoal was added. The reaction vessel was then flushed three times with H₂. The heterogeneous mixture was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere overnight. The catalyst was removed by filtration through a celite pad and the filtrate concentrated under vacuum to give a bright
- 30 yellow solid. The crude material which contained unreacted nitro compound was

resubjected to the above procedure. Resulting crude material was triturated with hot 1,4-dioxane and undissolved material removed by filtration. The filtrate was diluted with water. The ensuing solid was filtered through a Buchner funnel and washed three times with 1 ml water. The product was dried in air for a short time

- 5 and then *in vacuo* for 48-72 hours to afford 0.071 g (39%) 165 as a dark yellow solid mp=270-271°C, R_f 0.88 (A) R_f 0.80 (C) R_f 0.49 (D). IR (cm⁻¹) 3366 (NH), 3193 (NH), 2750-3200 (OH), 3075 (C=CH), 2669 (C-H), 1767 (C=O), 1752 (C=O), 1701 (bs, C=O), 1637 (C=C), 1607 (C=C), 1514 (C=C), 1482 (C=C), 1370 (C-N), 1220 (C-O), 740 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 282 (16), 281 (100), 237 (71), 120
- 10 (43)

4-amino-N-(*m*-carboxyphenyl)phthalimide (166)

- 4-nitro-N-(*m*-carboxyphenyl)phthalimide (145) (0.2 g, 0.6 mmol) was catalytically hydrogenated as 165. Crystallization from 1,4-dioxane/1N HCl to yield 0.091 g (50%) of 166 as a dark orange solid mp=306-308°C, R_f 0.81 (A) R_f 0.79
- 15 (B) R_f 0.50 (D). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.57 (bs, 2H), 7.05 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J =7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), IR (cm⁻¹) 3393 (NH), 3193 (NH), 2750-3125 (OH), 3082 (C=CH), 2669 (C-H), 1755 (C=O), 1707 (bs, C=O), 1643 (C=C), 1587 (C=C), 1458 (C=C), 1406 (C=C), 1372 (C-N), 1221 (C-O), 755 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 317 (100), 282 (15), 281
- 20 (93), 233 (44), 161 (33)

Synthesis of Naphthalimide Derivatives

Method A.

3-nitro-N-(*p*-carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide (205)

- 3-nitro-1,8-naphthalic anhydride (0.5 g, 0.0020 mol) and *p*-aminobenzoic acid (0.28 g, 0.0020 mol) were refluxed in dry (distilled from CaH₂) 1,4-dioxane as
- 25 per 100 for seven days. The dark orange brown solution was diluted with water until a beige precipitate formed. The precipitate was filtered through a Buchner funnel and washed with water. The crude material was reprecipitated from 1,4-dioxane/1N HCl and filtered. Successive fractional recrystallisations in CHCl₃,
- 30 afforded 0.17 g (23%) 205 as an orange amber solid mp=362-364°C, R_f 0.80 (A)

-48-

R_f 0 88 (B) R_f 0 36 (D) IR (cm⁻¹) 2500-3150 (OH), 3079 (C=CH), 2671 (C-H), 1783 (C=O), 1716 (C=O), 1678 (bs, C=O), 1628 (C=C), 1597 (C=C), 1539 (N=O), 1419 (C=C), 1338 (N-O), 1243 (C-O), 787 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 361 (100) 317 (52)

5 3-nitro-N-(*m*-carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide (206)

3-nitro-1,8-naphthalic anhydride (0 5 g, 0 0020 mol) and *m*-aminobenzoic acid (0 28 g, 0 0020 mol) were refluxed and the final solution was manipulated as per 205 Crystallization from 1,4-dioxane afforded 0 28 g (39%) of 206 as an yellow amber solid mp=342-344°C, R_f 0 77 (A) R_f 0 90 (B) R_f 0 56 (D) IR (cm⁻¹) 2800-3125 (OH), 3091(C=CH), 2623 (C-H), 1739 (C=O), 1711 (bs, C=O), 1677 (C=O), 1628 (C=C), 1599 (C=C), 1546 (N=O), 1449 (C=C), 1420 (C=C), 1341 (N-O), 1245 (C-O), 791 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 361 (100) 317 (30)

3-nitro-N-(*o*-carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide (207)

3-nitro-1,8-naphthalic anhydride (0 5 g, 0 0020 mol) and *o*-aminobenzoic acid (0 28 g, 0 0020 mol) were refluxed and the final solution was manipulated as per 205 Crystallization from 1,4-dioxane afforded 0 21 g (29%) of 207 as an orange amber solid mp=234-237°C, R_f 0 80 (A) R_f 0 80 (B) R_f 0 64 (D) IR (cm⁻¹) 2850-3155 (OH), 3071 (C=CH), 2626 (C-H), 1717 (bs, C=O), 1668 (C=O), 1625 (C=C), 1599 (C=C), 1542 (N=O), 1490 (C=C), 1422 (C=C), 1339 (N-O), 1248 (C-O), 789 (C=CH), MS *m/z* (rel intensity) 361 (100)

3-nitro-N-(*p*-carboxyphenylmethyl)naphthalimide (208)

3-nitro-1,8-naphthalic anhydride (0 5 g, 0 0020 mol) and 4-(aminomethyl)benzoic acid (0 31 g, 0 0020 mol) were refluxed as per 100 overnight. Precipitate that formed during the course of the reaction was filtered and washed with water A clean product from the mother liquor fraction was not obtained. Crystallization of the product from 1,4-dioxane/H₂O yielded 0.30 g (39%) of 208 as a beige powder mp=334-336°C, R_f 0 89 (A) R_f 0 71 (C) R_f 0 77 (D) IR (cm⁻¹) 2800-3130 (OH), 3084 (C=CH), 2671 (C-H), 1789 (C=O), 1707 (bs, C=O), 1666

-49-

(C=O), 1628 (C=C), 1598 (C=C), 1539 (N=O), 1450 (C=C), 1425 (C=C), 1343 (N-O), 1296 (C-O), 788 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 375 (100), 331 (48), 172 (57)

4-nitro-N-(*p*-carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide (225)

- 4-nitro-1,8-naphthalic anhydride (0.5 g, 0.0020 mol) and *p*-aminobenzoic acid (0.28 g, 0.0020 mol) were refluxed as per 100 for 48 hours. Precipitate that formed during the course of the reaction was filtered and washed with water. A clean product from the mother liquor fraction was not obtained. Crystallization from 1,4-dioxane/1N HCl afforded 0.26 g (35%) of 225 as a beige solid. $mp > 320^{\circ}C$, R_f 0.89 (A), R_f 0.82 (B), R_f 0.42 (D), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.13 (dd, $J=8.4, 7.7$ Hz, 1H), 8.61 (m, 3H), 8.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), IR (cm $^{-1}$) 2800-3100 (OH), 3079 (C=CH), 2674 (C-H), 1713 (C=O), 1678 (bs, C=O), 1625 (C=C), 1607 (C=C), 1584 (C=C), 1532 (N=O), 1426 (C=C), 1412 (C=C), 1368 (C-O), 1346 (N-O), 1237 (C-O), 785 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 362 (22), 361 (100)

15 4-nitro-N-(*m*-carboxyphenyl)-1,8-naphthalimide (226)

- 4-nitro-1,8-naphthalic anhydride (0.5 g, 0.0020 mol) and *p*-aminobenzoic acid (0.28 g, 0.0020 mol) were refluxed as per 100 for 48 hours. Precipitate that formed during the course of the reaction was filtered and washed with water. The dark amber filtrate was concentrated to 20 ml *in vacuo* and diluted with 1N HCl until a beige precipitate formed. The precipitate was filtered through a Buchner funnel and washed with water. Crystallization from 1,4-dioxane/ H $_2$ O afforded 0.59 g (81%) of 226 as a beige solid. $mp > 320^{\circ}C$, R_f 0.86 (A), R_f 0.82 (B), R_f 0.48 (D), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.68 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.13 (dd, $J=8.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.61 (m, 3H), 8.76 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), IR (cm $^{-1}$) 2750-3125 (OH), 3075 (C=CH), 2664 (C-H), 1697 (bs, C=O), 1625 (C=C), 1584 (C=C), 1530 (N=O), 1456 (C=C), 1424 (C=C), 1369 (C-O), 1350 (N-O), 1237 (C-O), 784 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 362 (22), 361 (100)

Method B

3-nitro-N-phenyl-1,8-naphthalimide (209)

3-nitro-1,8-naphthalic anhydride (0.5 g, 0.0020 mol) and aniline (0.38 g, 0.0041 mol) were reacted and purified as per 109 Crystallization from CHCl_3 ,
 5 afforded 0.38 g (60%) 209 as a beige solid mp=264-266°C, R_f 0.81 (A) R_f 0.89 (C) R_f 0.77 (D) IR (cm^{-1}) 3085 (C=CH), 2670 (C-H), 1713 (C=O), 1667 (bs, C=O), 1596 (C=C), 1542 (N=O), 1509 (C=C), 1416 (C=C), 1335 (N-O), 1244 (C-O), 707 (C=CH), MS m/z (rel intensity) 319 (15), 217 (100) 199 (34) 129 (57)

Example 2 Assessment of NGF/p75^{NTR} binding inhibition

10 The radio-iodination and receptor binding of NGF (Sutter et al, 1979) was performed with modifications (Ross et al, 1997) as follows Evaluation of the ability of NCP compounds to inhibit TrkA and p75^{NTR} binding was determined by the binding of ^{125}I -NGF to PC12 cells (rat pheochromocytoma cells expressing TrkA and p75^{NTR}, obtained from ATCC) and PC12^{ms} (rat pheochromocytoma cells
 15 expressing p75^{NTR} only, obtained from Dr L. Greene, Columbia University, NY) The p75^{NTR} is in a low affinity state and a high affinity state, respectively, in these cell types (Ross et al, 1998) PC12 and PC12^{ms} cells were grown in RPMI (Sigma) with 10% heat inactivated donor horse serum and 5% fetal calf serum Cells were harvested by replacing the medium with calcium, magnesium-free balanced salt
 20 solution (Gey's solution) and incubating at 37°C for 15 minutes Cells were pelleted by centrifugation and suspended in HKR buffer (10 mM Hepes [pH 7.35] containing 125 mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.3 mM CaCl_2 , 1.2 mM MgSO_4 , 1.2 mM KH_2PO_4 , 1 g/L glucose and 1 g/L BSA) at a cell concentration of $2 \times 10^6/\text{mL}$ and kept at 4°C Triplicate tubes were set up for total binding, non-specific binding and binding in
 25 the presence of candidate competitor molecule (i.e., a tube for each data point) Each tube contained ^{125}I -NGF (at 1 nM), 400,000 cells (for a final cell concentration of $10^6/\text{mL}$) and NGF (50 nM, to define non-specific binding), as required The tubes were incubated for 2 h at 4°C and specific binding evaluated by measuring specifically bound DPM (Ross et al., 1997) Data were analysed and the results
 30 expressed as receptor binding observed in the presence of competitor (e.g. NCP compounds) as a percentage of receptor binding in the absence of a competitor

88

5

10

10

15

20

20

25

Compound (50µM)	PC12 % of Max	nnr5 % of Max
100	102, 108, 137 Avg = 116	108, 111, 80 Avg = 100
101	89, 94, 139 = 107	89, 91, 64 = 81
102	79, 80, 113 = 91	55, 50, 61 = 55
103	69, 65, 100 = 78	32, 69, 41 = 47
104	51, 50, 66 = 56	30, 65, 17 = 37
105	29, 38, 40 = 36	31, 17, 55 = 34
106	40, 40, 52 = 44	37, 16, 24 = 26
107	111, 86, 103 = 100	58, 113, 83 = 85
107a	101, 116, 110 = 109	67, 115, 78 = 87
108	90, 55, 75 = 73	135, 77, 66 = 93
109	50, 60, 57 = 56	70, 74, 75 = 73
111	90, 96, 101 = 96	67, 70, 111 = 83
120	133, 92, 103 = 109	218, 200, 130 = 183
121	121, 92, 103 = 103	204, 188, 103 = 165
122	106, 88, 98 = 97	232, 152, 104 = 163
123	118, 75, 98 = 97	172, 161, 117 = 150
124	117, 71, 89 = 92	166, 182, 110 = 153
125	83, 87, 99 = 90	47, 54, 47 = 49
126	90, 69, 72 = 77	34, 54, 69 = 52
127	140, 101, 114 = 118	136, 129, 71 = 112
140	100, 126, 108 = 111	89, 108, 100 = 99
141	74, 108, 87 = 90	98, 114, 77 = 96
142	55, 77, 67 = 66	52, 51, 51 = 51
143	65, 97, 72 = 78	76, 79, 71 = 75
144	68, 89, 77 = 78	74, 70, 74 = 73
145	60, 77, 73 Avg = 70	76, 86, 71 Avg = 78

92

146	52, 52, 71	= 58	48, 43, 42	= 44
165	54, 53, 40	= 49	61, 53, 68	= 61
166	43, 58, 71	= 57	55, 64, 56	= 58
205	16, 19, 15	= 17	0, 11, 15	= 9
206	25, 29, 35	= 30	20, 17, 33	= 23
207	60, 34, 69	= 54	64, 52, 59	= 58
208	56, 45, 47	= 49	103, 87, 58	= 83
209 NS	NT		NT	
225 NS	69, 60, 68	= 66	49, 50, 68	= 56
226 NS	27, 29, 35	= 30	13, 10, 13	= 12

NS Not Soluble @ 100µM DMSO
NT Not Tested

While this invention has been particularly shown and described with references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the spirit and scope of the invention as defined by the appended claims

REFERENCES CITED

- Barbacid, *Oncogene* 8 2033-2042 (1993)
 Barde, *Neuron* 2 1525-1534 (1989)
 Barker and Shooter, *Neuron* 13 203-215 (1994)
 5 Ben Ari and Represa, *TINS* 13 312-318 (1990)
 Berkemeier *et al*, *Neuron* 7 857-866 (1991)
 Bothwell, *Cell* 65 915-918 (1991)
 Bothwell and Shooter, *J Biol Chem* 23 8532-8536 (1977)
 Bradshaw *et al*, *Protein Science* 3 1901-1913 (1994)
 10 Burton *et al*, *J Neurochem* 59 1937-1945 (1992)
 Burton *et al*, *Soc Neurosci Abs* 21 1061 (1995)
 Carter *et al*, *Science* 272 542-545 (1996)
 Cassacia-Bonnefil *et al*, *Nature* 383 716-719 (1996)
 Chao, *Neuron* 9 583-593 (1992b)
 15 Chao, *J Neurobiol.* 25 1373-1385 (1994)
 Chao and Hempstead, *Trends Neurosci.* 18 321-326 (1995)
 Dobrowsky *et al*, *Science* 265 1596-1599 (1994)
 Drinkwater *et al*, *J Biol Chem* 268 23202-23207 (1993)
 Escandon *et al*, *Neurosci Res* 34 601-613 (1993)
 20 Gotz *et al*, *Nature* 372 266-269 (1994)
 Gregory *et al*, *Protein Engineering* 6 29-35 (1993)
 Hallböök *et al*, *Neuron* 6 845-858 (1991)
 Hefti, *J Neurosci* 6 2155-2162 (1986)
 Hefti and Weiner, *Annals of Neurology* 20 275-281 (1986)
 25 Heldin *et al*, *J Biol Chem* 264 8905-8912 (1989)
 Hempstead *et al*, *Nature* 350 678-683 (1991)
 Herrmann *et al*, *Mol Biol* 4 1205-1216 (1993)
 Hohn *et al*, *Nature* 344 339-341 (1990)
 Ibáñez *et al*, *Cell* 69 329-341 (1992)
 30 Ibáñez *et al*, *EMBO J* 12 2281-2293 (1993)
 Ibáñez, *Trends Biotech* 13 217-227 (1995)
 Jing *et al*, *Neuron* 9 1067-1079 (1992)
 Kahle *et al*, *J Biol Chem* 267 22707-22710 (1992)
 Kaplan *et al*, *Science* 252 554-558 (1991)
 35 Klein *et al*, *Cell* 65 189-197 (1991)
 Klein *et al*, *Neuron* 8 947-956 (1992)
 Lamballe *et al*, *Cell* 66 967-970 (1991)
 Landreth and Shooter, *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 77 4751-4755 (1980)
 Leibrock *et al*, *Nature* 341 149-152 (1989)
 40 Leven and Mendel, *TINS* 16 353-359 (1993)

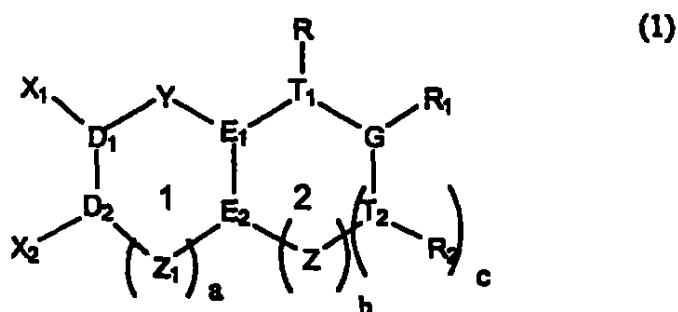
- Levi-Montalcini, *EMBO J* 6 1145-1154 (1987)
 Luo and Neet, *J Biol Chem* 267 12275-12283 (1992)
 Mahadeo *et al*, *J Biol Chem* 269 6884-6891 (1994)
 Maisonnier *et al*, *Science* 247 1446-1451 (1990)
 5 Maness *et al*, *Neurosci Biobehav Rev* 18 143-159 (1994)
 Marchetti *et al*, *Cancer Res* 56 2856-2863 (1996)
 Matsumoto *et al*, *Cancer Res* 55 1798-1806 (1995)
 McDonald *et al*, *Nature* 354 411-414 (1991)
 McKee *et al*, *Ann Neurol* 30 156 (1991)
 10 McMahon *et al*, *Nature Med* 1 774-780 (1995)
 Meakin and Shooter, *Trends Neurosci* 15 323-331 (1992)
 Moore and Shooter, *Neurobiology* 5 369-381 (1975)
 Radziejewski *et al*, *Biochemistry* 31 4431-4436 (1992)
 Rashid *et al*, *Proc. Natl Acad Sci USA* 92 9495-9499 (1995)
 15 Rodrigues-Tebar *et al*, *Neuron* 4 487-492 (1990)
 Rodrigues-Tebar *et al*, *EMBO J* 11 917-922 (1992)
 Rosenthal *et al*, *Neuron* 4 767-773 (1990)
 Ross *et al*, *J Cell Biol* 132 945-953 (1996)
 Ross *et al*, *Nature Med* 3 872-878 (1997)
 20 Ross *et al*, *Eur J Neurosci* 10 890-898 (1998)
 Rydén and Ibáñez, *J Biol Chem* 271 5623-5627 (1996)
 Schechter and Bothwell, *Cell* 24 867-874 (1981)
 Shamovsky *et al*, *Can J Chem* 76 1389-1401 (1998)
 Shamovsky *et al*, *J Am Chem Soc* 118 9743-9749 (1999)
 25 Shih *et al*, *J Biol Chem* 269 27679-27686 (1994)
 Soppet *et al*, *Cell* 65 895-903 (1991)
 Squinto *et al*, *Cell* 65 885-893 (1991)
 Suter *et al*, *J Neurosci* 12 306-318 (1992)
 Sutter *et al*, *J Biol Chem* 254 5972-5982 (1979)
 30 Taylor *et al*, *Soc. Neurosci Abs* 17 712 (1991)
 Treanor *et al*, *J Biol Chem* 270 23104-23110 (1995)
 Vale and Shooter, *Methods Enzymol* 109 21-39 (1985)
 Van der Zee *et al*, *Science* 274 1729-1732 (1996)
 Washiyama *et al*, *Amer J Path* 148 929-940 (1996)
 35 Wolf *et al*, *J Biol Chem* 270 2133-2138 (1995)
 Woolf and Doubell, *Current Opinions in Neurobiol* 4 525-534 (1994)

-55-

CLAIMS

What is claimed is

- 1 A method of inhibiting the binding of nerve growth factor to the p75^{NTR} receptor, comprising contacting the cells expressing the p75^{NTR} receptor with
 5 an effective inhibiting amount of a compound of Formula 1,



wherein

D₁, D₂, E₁, E₂ and G are each, independently, an sp²-hybridized carbon or nitrogen atom,

10 one of X₁ and X₂ is a hydrogen atom or absent, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group,

R and R₂ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group,

Y is N, O, S, C-L or N-L, where L is H, alkyl or an electronegative atom or functional group,

15 Z and Z₁ are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl or N-P, where P is a carbohydrate moiety;

T₁ and T₂ are each, independently, an sp²- or sp³-hybridized carbon or nitrogen atom,

20 a, b and c are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1, and

R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamino or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups

25

-56-

2 The method of Claim 1 wherein

X is alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl,

-OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO,

-SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or

5 trihalomethyl group or a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

R and R₂ are each, independently, O, S, CH₂ or NR₃, where R₁ is H,

alkyl or aryl, and

R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, alkyl, cycloalkyl,

arylalkyl, monosaccharide or oligosaccharide group, said group being

10 substituted with at least one substituent selected from the group

consisting of alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, -OH,

-CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH,

-CNS, -OSO₃H, carboxyalkyl, nitroalkyl, N,N-dialkylaminosulfonyl,

aminocarbonyl, methoxycarbonyl, methoxycarbonylalkyl,

15 cyanocarbonylalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl,

chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, acetamido, fluorine,

chlorine, bromine and iodine, or

R₁ is selected from the group consisting of -(CH₂)_aPO₃H₂, -(CH₂)_aNO₂,

-(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aSO₃H, -(CH₂)_aSO₂H, O(CH₂)_aPO₃H₂,

20 -O(CH₂)_aCOOH, -O(CH₂)_aNO₂, -O(CH₂)_aSO₂H, -O(CH₂)_aSO₃H,

-O(CH₂)_aOH, -NH(CH₂)_aCOOH, -NH(CH₂)_aNO₂, -NH(CH₂)_aSO₂H,

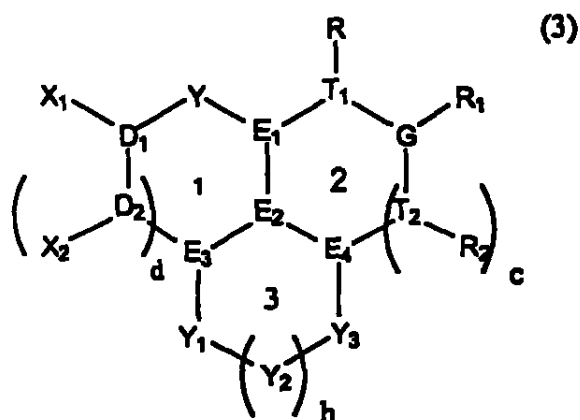
-NH(CH₂)_aPO₃H₂ and NH(CH₂)_aSO₃H, wherein a is 1 to about 4

3 A method of inhibiting the binding of nerve growth factor to the p75^{NTR}

receptor, comprising contacting the cells expressing the p75^{NTR} receptor with

25 an effective inhibiting amount of a compound of Formula 3,

-57-



wherein

D₁, D₂, E₁, E₂, E₃, E₄ and G are each, independently, an sp²-hybridized carbon or nitrogen atom,

one of X₁ and X₂ is a hydrogen atom, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group,

R and R₂ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group,

Y, Y₁, Y₂, and Y₃ are each, independently, N, O, S, C-L or N-L, where L is H, alkyl or an electronegative atom or functional group,

T₁ and T₂ are each, independently, an sp²- or sp³-hybridized carbon or nitrogen atom,

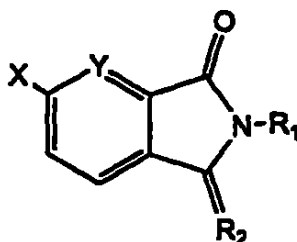
d, h and c are each 0 or 1, and

R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide which is substituted with at least one acid functional group

The method of Claim 3 wherein R₁ is a mono- or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide group which is substituted with at least one acid functional group selected from the group consisting of alkyl-CO₂H, alkyl-SO₃H, alkyl-SO₂H, alkyl-PO₃H₂, alkyl-OSO₃H

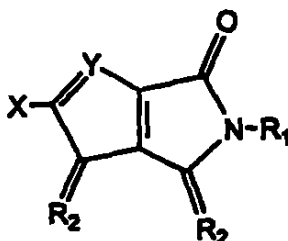
-58-

- 5 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



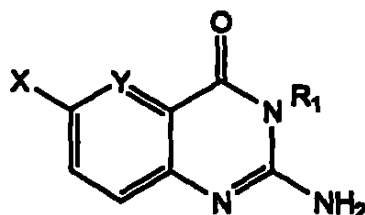
wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 5 6 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and each R₂ is independently O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

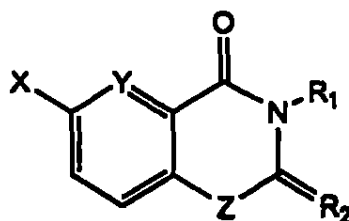
- 10 7 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

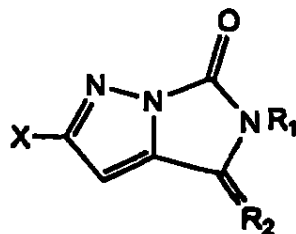
-59-

- 8 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



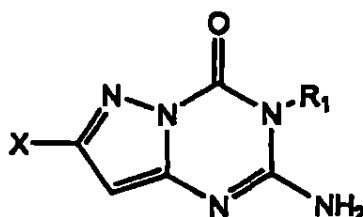
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 5 9 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 10 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula

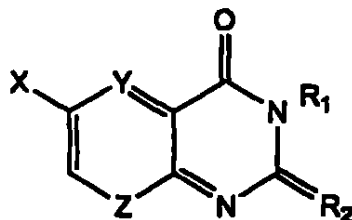


wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

100

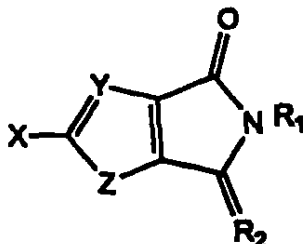
-60-

- 11 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



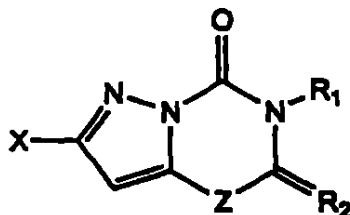
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 12 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

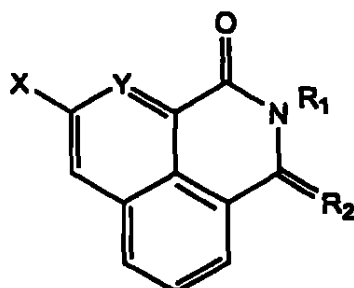
- 13 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

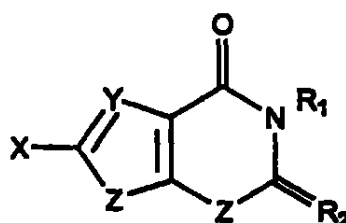
-61-

- 14 The method of Claim 3 wherein the compound is of the general formula



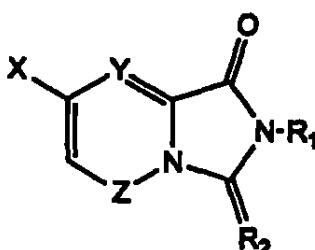
wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 5 15 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1, each Z, independently, has one of the meanings given for Z in Claim 1, and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

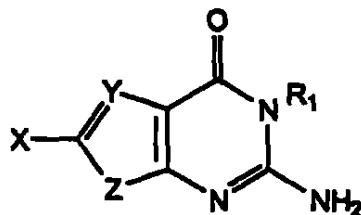
- 10 16 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

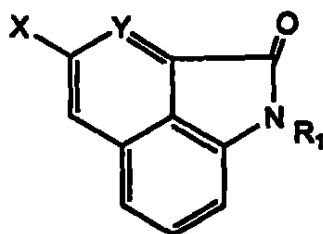
-62-

- 17 The method of Claim 1 wherein the compound is of the general formula



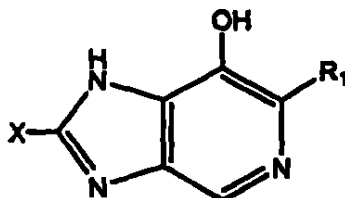
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

- 5 18 The method of Claim 3 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 3

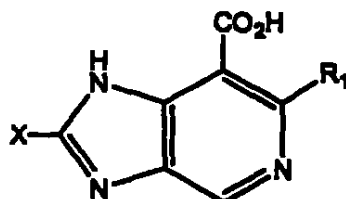
- 19 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



10

wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

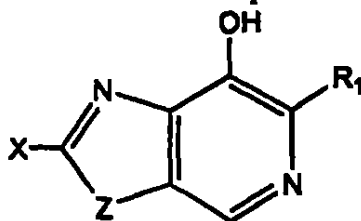
- 20 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

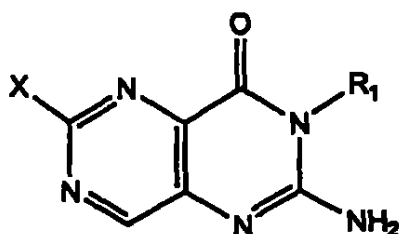
-63-

- 21 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



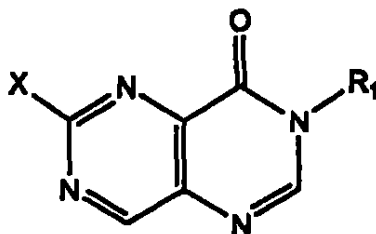
wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

- 22 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



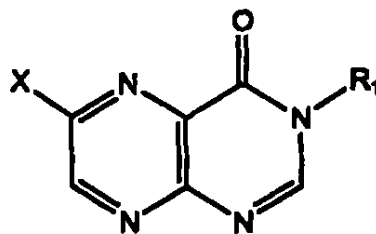
wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

- 23 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



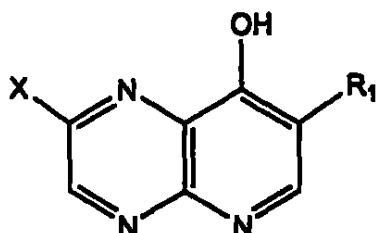
wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

- 24 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



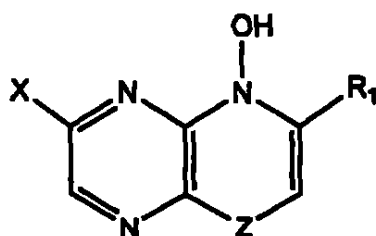
wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

25 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



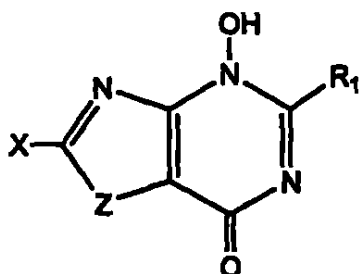
wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

26 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



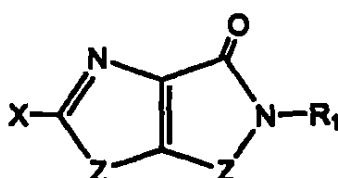
wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

27 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

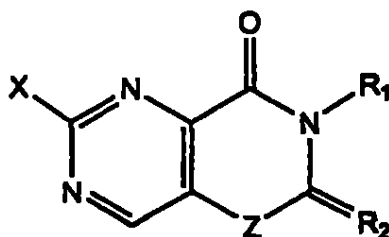
10 28 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1 and each Z, independently, has one of the meanings given for Z in Claim 1

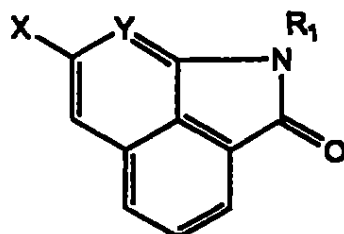
-65-

- 29 The method of Claim 3 wherein the compound is of the formula



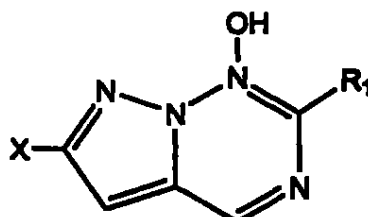
wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1, and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 5 30 The method of Claim 3 wherein the compound is of the formula



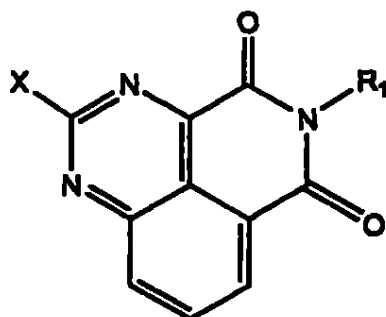
wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 3

- 31 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



- 10 wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

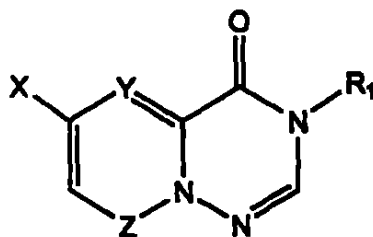
- 32 The method of Claim 3 wherein the compound is of the formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 3

-66-

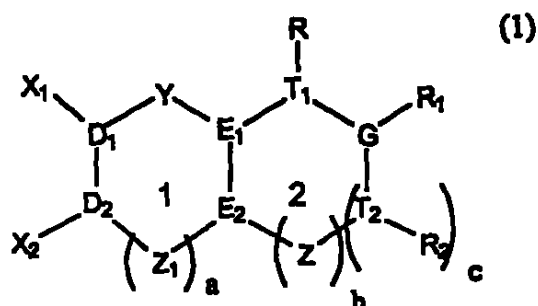
33 The method of Claim 1 wherein the compound is of the formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 1

5 34 A method of treating a condition characterized by nerve growth factor-mediated cell apoptosis in a patient, said method comprising the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula 1,

10



wherein

D₁, D₂, E₁, E₂ and G are each, independently, an sp²-hybridized carbon or nitrogen atom,

one of X₁ and X₂ is a hydrogen atom or absent, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group,

R and R₂ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group,

Y is N, O, S, C-L or N-L, where L is H, alkyl or an electronegative atom or functional group,

-67-

Z and Z₁ are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl or N-P, where P is a carbohydrate moiety;

T₁ and T₂ are each, independently, an sp²- or sp³-hybridized carbon or nitrogen atom,

5 a, b and c are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1, and

R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamino or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups

35 The method of Claim 34 wherein

X is alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl group or a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

15 R and R₁ are each, independently, O, S, CH₂ or NR₃, where R₃ is H, alkyl or aryl, and

R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl group substituted with at least one substituent selected from the group consisting of

20 alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, carboxyalkyl, nitroalkyl, N,N-dialkylaminosulfonyl, aminocarbonyl, methoxycarbonyl, methoxycarbonylalkyl, cyanocarbonylalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, acetamido, fluorine, chlorine, bromine and iodine, or

25 R₁ is selected from the group consisting of -(CH₂)₄PO₃H₂, -(CH₂)₄NO₂, -(CH₂)₄OH, -(CH₂)₄SO₃H, -(CH₂)₄SO₂H, O(CH₂)₄PO₃H₂,

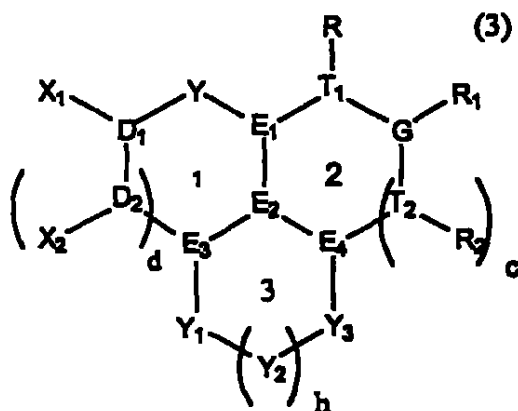
128

-68-

-O(CH₂)_aCOOH, -O(CH₂)_aNO₂, -O(CH₂)_aSO₃H, -O(CH₂)_aSO₂H,
 -O(CH₂)_aOH, -NH(CH₂)_aCOOH, -NH(CH₂)_aNO₂, -NH(CH₂)_aSO₂H,
 -NH(CH₂)_aPO₃H₂ and NH(CH₂)_aSO₃H, wherein a is 0 to about 4

- 5 36 A method of treating a condition characterized by nerve growth factor-mediated cell apoptosis in a patient, said method comprising the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula 3,

10



wherein

D₁, D₂, E₁, E₂, E₃, E₄ and G are each, independently, an sp³-hybridized carbon or nitrogen atom,

- 15 one of X₁ and X₂ is a hydrogen atom, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group,

R and R₂ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group,

- 20 Y, Y₁, Y₂, and Y₃ are each, independently, N, O, S, C-L or N-L, where L is H, alkyl or an electronegative atom or functional group,

T₁ and T₂ are each, independently, an sp²- or sp³-hybridized carbon or nitrogen atom,

d, h and c are each 0 or 1 is 1, and

R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or

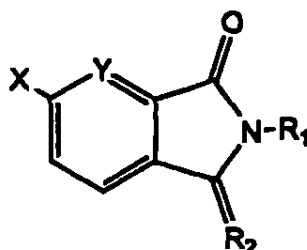
709

-69-

oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamino or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of acid functional groups

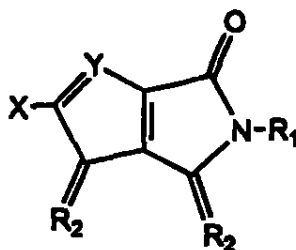
37 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula

5



wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and R₂ is O, S or CH₂

38 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula

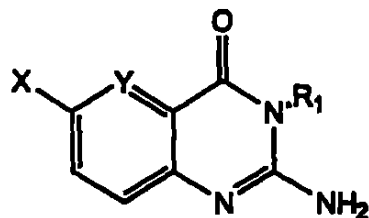


10 wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and each R₂ is independently O, S, CH₂ or N-R₄, wherein R₄ is H, OH, alkyl or aryl

102

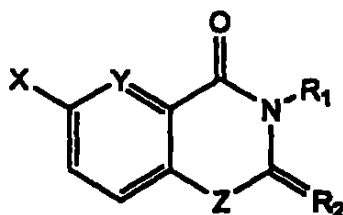
-70-

39 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



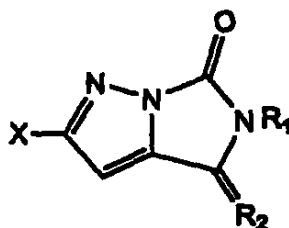
wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

5 40 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and R₂ is O, S or CH₂

41 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



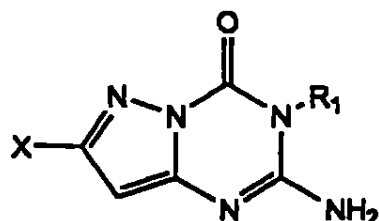
wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and R₂ is O, S or CH₂

141

108

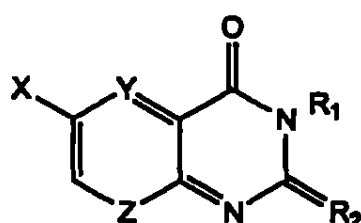
-71-

- 42 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



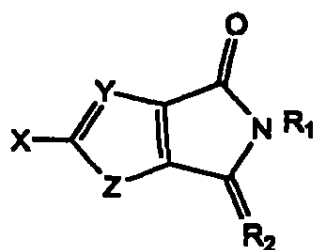
wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

- 43 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl or aryl

- 44 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



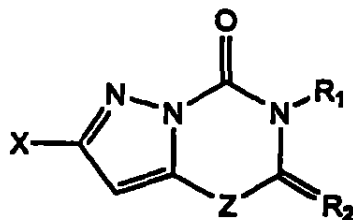
- 10 wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

H2

109

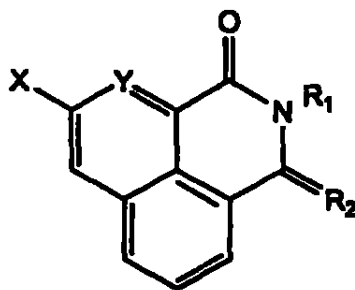
-72-

45 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



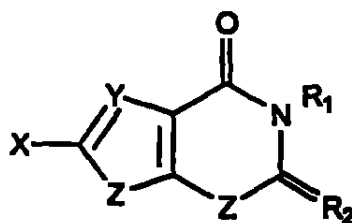
wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

5 46 The method of Claim 36 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 36 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

10 47 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula

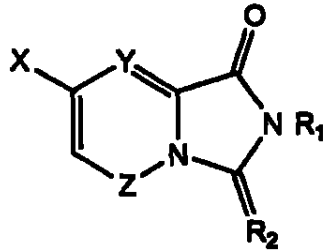


wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

113

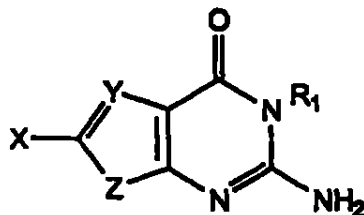
-73-

48 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



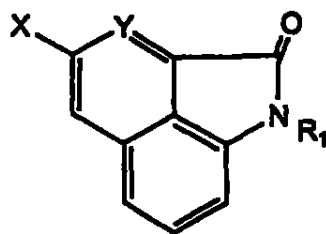
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

5 49 The method of Claim 34 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

50 The method of Claim 36 wherein the compound is of the general formula

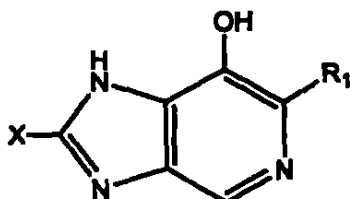


wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim

36

-74-

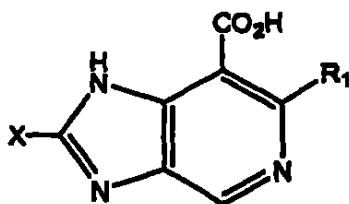
- 51 The method of Claim 34 wherein the compound is the formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

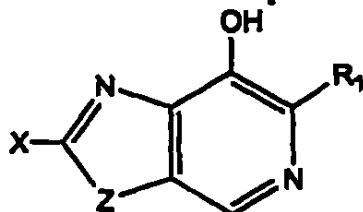
- 52 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula

5



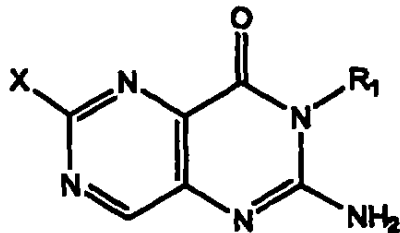
wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

- 53 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

- 10 54 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula

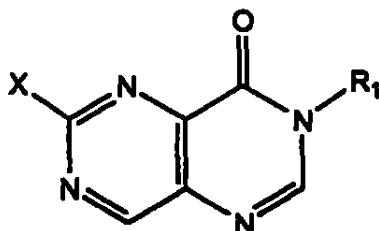


wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

112

-75-

55 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula

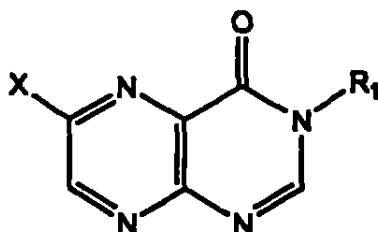


wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

⑤

5

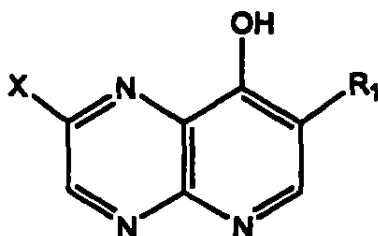
56 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

57 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula

⑤



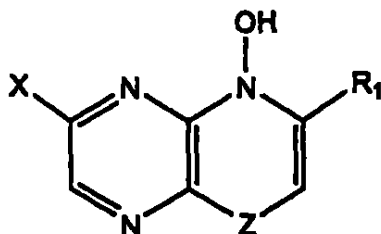
wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

146

13

-76-

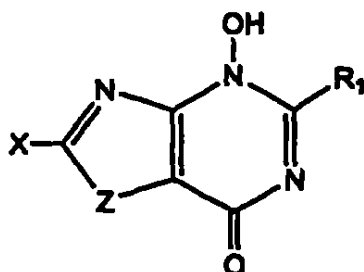
58 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula



wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

5 59 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula

5

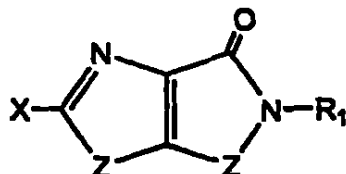


wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

60 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula

10

10

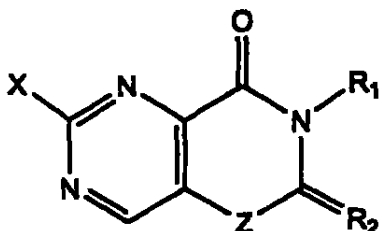


wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

77

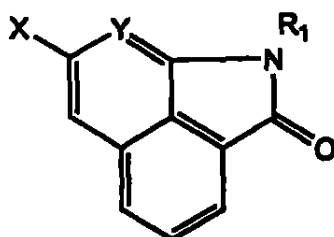
-77-

61 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula



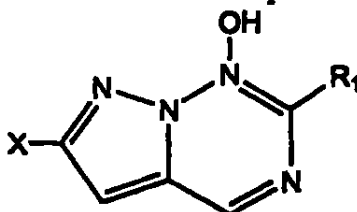
wherein X, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

5 62 The method of Claim 36 wherein the compound is of the formula



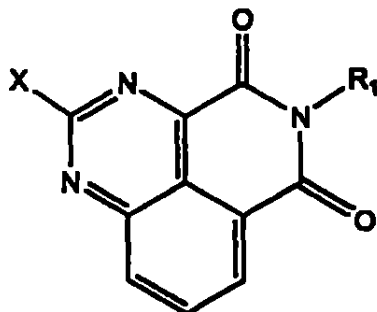
wherein X, Y and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 36

10 63 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

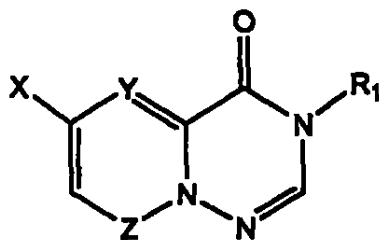
64 The method of Claim 36 wherein the compound is of the formula



wherein X and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 36

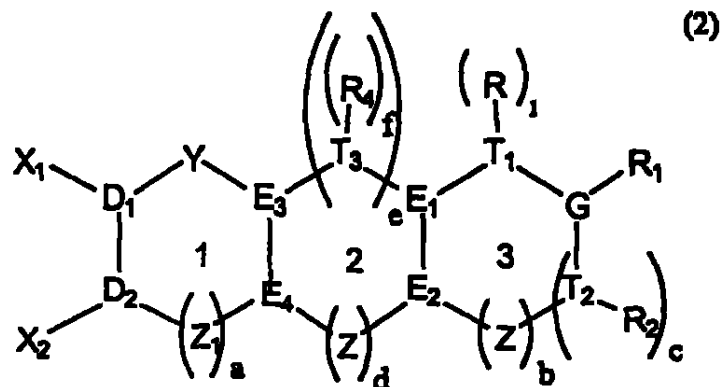
-78-

65 The method of Claim 34 wherein the compound is of the formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 34

5 66 A method for treating a neurotrophin-mediated condition in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula 2,



wherein

10 D₁, D₂, E₁, E₂, E₃, E₄ and G are each, independently, an sp²-hybridized carbon or nitrogen atom,

one of X₁ and X₂ is a hydrogen atom or absent, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group,

15 R, R₂ and R₄ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group,

a, b, c, d, e and f are 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1 and at least one of b and e is 1,

Z and Z₁ are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl and N-P, where P is a carbohydrate moiety,

-79-

T_1 , T_2 and T_3 are each, independently, an sp^2 - or sp^3 -hybridized carbon or nitrogen atom, or when f is 0, T_3 can further have the meanings given for Z and Z_1 ,

a , b , c , d , e , f and i are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1, at least one of d and e is 1 and at least one of f and i is 1,

R_1 is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamine or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups

67 The method of Claim 66 wherein

X is alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl group or a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

R_2 and R_3 are each, independently, O, S, CH₂ or NR₄, where R_4 is H, OH alkyl or aryl, and

R_1 is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl group substituted with at least one substituent selected from the group consisting of alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, carboxyalkyl, nitroalkyl, N,N-dialkylaminosulfonyl, aminocarbonyl, methoxycarbonyl, methoxycarbonylalkyl, cyanocarbonylalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, acetamido, fluorine, chlorine, bromine and iodine, or

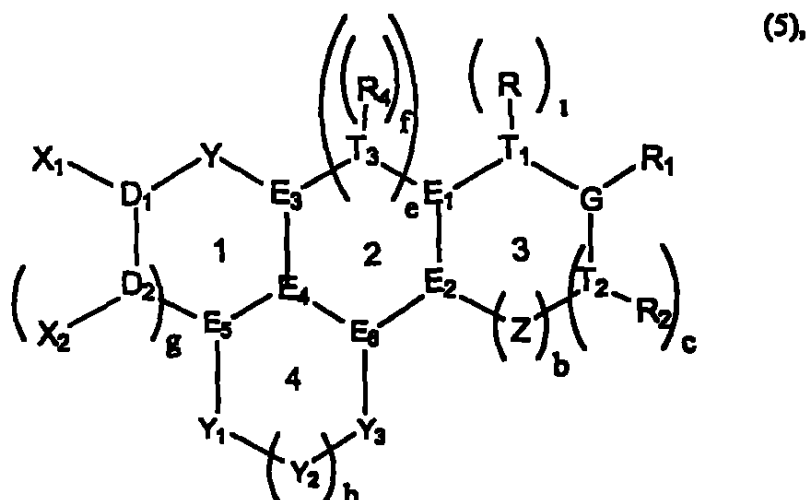
R_1 is selected from the group consisting of -(CH₂)₄PO₃H₂, -(CH₂)₄NO₂, -(CH₂)₄OH, -(CH₂)₄SO₃H, -(CH₂)₄SO₂H, O(CH₂)₄PO₃H₂

120

-80-

-O(CH₂)_aCOOH, -O(CH₂)_aNO₂, -O(CH₂)_aSO₂H, -O(CH₂)_aSO₃H,
 -O(CH₂)_aOH, -NH(CH₂)_aCOOH, -NH(CH₂)_aNO₂, -NH(CH₂)_aSO₂H,
 -NH(CH₂)_aPO₃H₂ and NH(CH₂)_aSO₃H, wherein a is 1 to about 4

- 68 A method for treating a neurotrophin-mediated condition in a patient,
 5 comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of
 a compound of Formula 5,



wherein

- 10 D₁, D₂, E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆ and G are each, independently, an sp²-hybridized
 carbon or nitrogen atom,
 one of X₁ and X₂ is a hydrogen atom, while the other is an electronegative
 atom or an electronegative functional group,
 R₁, R₂ and R₃ are each, independently, an electronegative atom or an
 electronegative functional group,
 15 a, b, c, d, e, f, g, h and i are each 0 or 1, provided that at least one of b and c
 is 1, and at least one of f and i is 1,
 Z and Z₁ are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl, N-
 cycloalkyl and N-P, where P is a carbohydrate moiety,
 T₁, T₂ and T₃ are each, independently, an sp²- or sp³-hybridized carbon or
 20 nitrogen atom, or when f is 0, T₃ can further have the meanings given
 for Z and Z₁,
 a, b, c, d and e are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1 and at

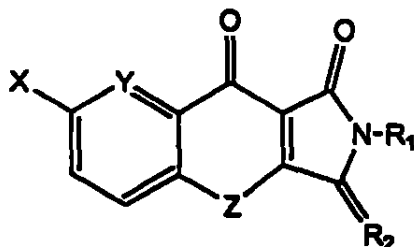
113

-81-

least one of d and e is 1,

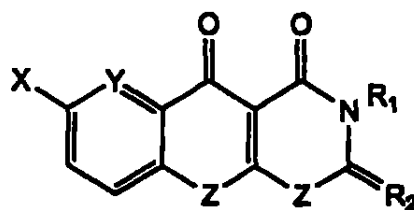
R_1 is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamine or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups

69 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



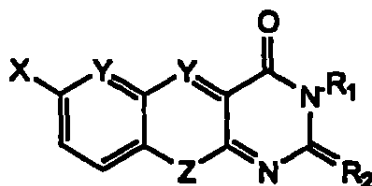
wherein X, Y, Z and R_1 have the meanings given for these variables in Claim 66 and R_2 is O, S, CH_2 , or $N-R_3$, wherein R_3 is H, OH, alkyl or aryl

70 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R_1 have the meanings given for these variables in Claim 66 and R_2 is O, S, CH_2 , or $N-R_3$, wherein R_3 is H, OH, alkyl and aryl

15 71 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



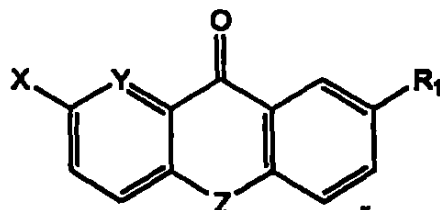
wherein X, Y, Z and R_1 have the meanings given for these variables in Claim 66 and R_2 is O, S, CH_2 , or $N-R_3$, wherein R_3 is H, OH, alkyl and aryl

122

119

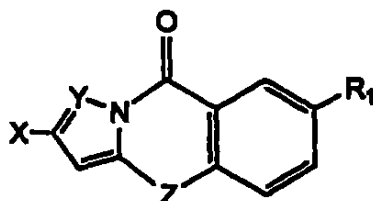
-82-

72 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

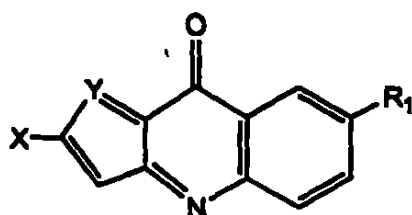
5 73 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

74 The method of Claim 68 wherein the compound is of the general formula

10

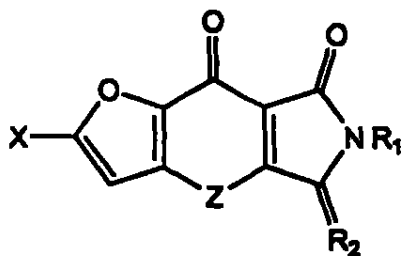


wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

723

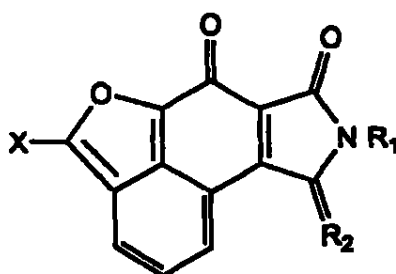
-83-

75 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



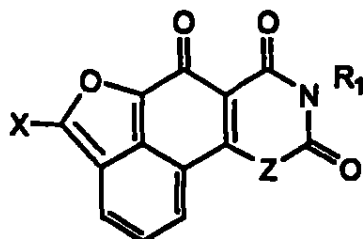
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

5 76 The method of Claim 68 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 68 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

10 77 The method of Claim 68 wherein the compound is of the general formula



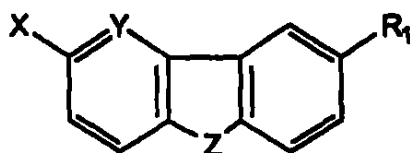
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 68 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

124

121

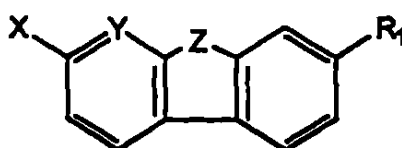
-84-

- 78 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

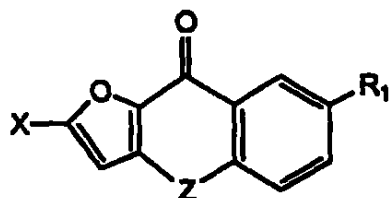
- 5 79 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

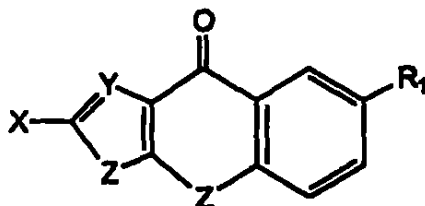
- 80 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula

10



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 81 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



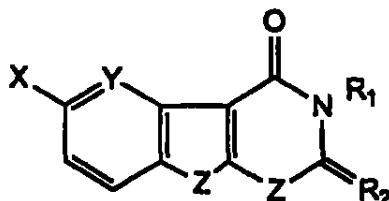
- 15 wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

7128

122

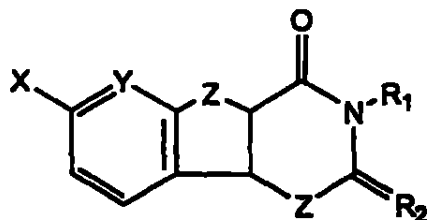
-85-

- 82 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



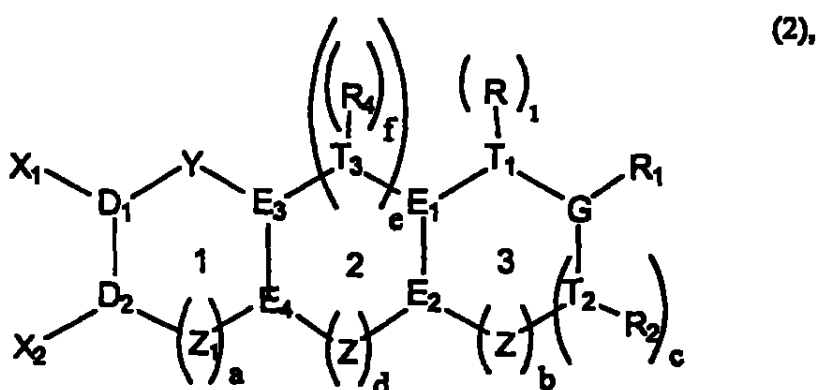
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 5 83 The method of Claim 66 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 66 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

- 84 A method of treating a condition characterized by nerve growth factor-mediated cell apoptosis in a patient, said method comprising the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula 2,



wherein

120

-86-

D_1 , D_2 , E_1 , E_2 , E_3 , E_4 and G are each, independently, an sp^2 -hybridized carbon or nitrogen atom,

one of X_1 and X_2 is a hydrogen atom or absent, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group,

5 R , R_2 and R_4 are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group,

a , b , c , d , e , f and i are 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1, at least one of b and e is 1 and at least one of f and i is 1,

10 Z and Z_1 are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl and N-P, where P is a carbohydrate moiety;

T_1 , T_2 and T_3 are each, independently, an sp^2 - or sp^3 -hybridized carbon or nitrogen atom, or when f is 0, T_3 can further have the meanings given for Z and Z_1 ,

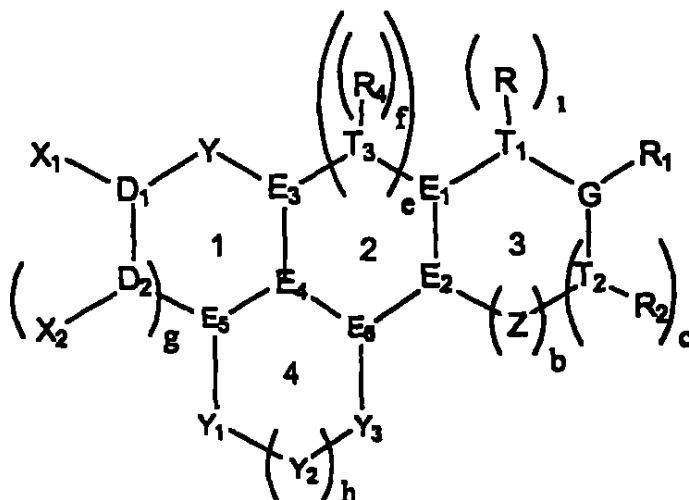
15 a , b , c , d and e are each 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1 and at least one of d and e is 1,

R_1 is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamine or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups

20

85 A method of treating a condition characterized by nerve growth factor-mediated cell apoptosis in a patient, said method comprising the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula 5,

(S),



wherein

D₁, D₂, E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆ and G are each, independently, an sp²-hybridized carbon or nitrogen atom.

5 one of X_1 and X_2 is a hydrogen atom, while the other is an electronegative atom or an electronegative functional group,

R, R₂ and R₄ are each, independently, an electronegative atom or an electronegative functional group,

b, c, f, g, h and i are 0 or 1, provided that at least one of b and c is 1 and one of f and i is 1.

Z and Z₁ are each, independently, O, S, CH, C(O), N, NH, N-alkyl, N-cycloalkyl and N-P, where P is a carbohydrate moiety,

15 T_1 , T_2 and T_3 are each, independently, an sp^2 - or sp^3 -hybridized carbon or nitrogen atom, or when f is 0, T_3 can further have the meanings given for Z and Z_1 .

R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl, monosaccharide or oligosaccharide, alkyl, cycloalkyl, arylalkyl, alkylamine or alkoxy group which is substituted with at least one substituent selected from the group consisting of electronegative atoms and electronegative functional groups

728

-88-

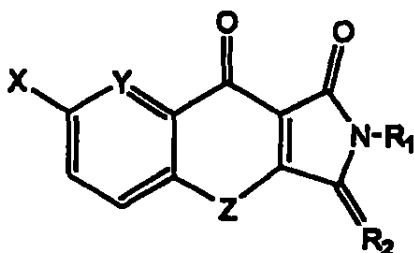
86 The method of Claim 84 wherein

X is alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, -OC(O)(OH), halomethyl, dihalomethyl or trihalomethyl group or a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, R and R₂ are each, independently, O, S, CH₂ or NR₃, where R₃ is H, alkyl or aryl, and

R₁ is a monocyclic or polycyclic aryl or heteroaryl group substituted with at least one substituent selected from the group consisting of alkylcarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxycarbonyl, -OH, -CN, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂H, -PO₃H₂, -NO₂, -ONO₂, -CNO, -SH, -CNS, -OSO₃H, carboxyalkyl, nitroalkyl, N,N-dialkylaminosulfonyl, aminocarbonyl, methoxycarbonyl, methoxycarbonylalkyl, cyanocarbonylalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, acetamido, fluorine, chlorine, bromine and iodine, or

R₁ is selected from the group consisting of -(CH₂)_aPO₃H₂, -(CH₂)_aNO₂, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aSO₃H, -(CH₂)_aSO₂H, O(CH₂)_aPO₃H₂, -O(CH₂)_aCOOH, -O(CH₂)_aNO₂, -O(CH₂)_aSO₂H, -O(CH₂)_aSO₃H, -O(CH₂)_aOH, -NH(CH₂)_aCOOH, -NH(CH₂)_aNO₂, -NH(CH₂)_aSO₂H, -NH(CH₂)_aPO₃H₂ and NH(CH₂)_aSO₃H, wherein a is 1 to about 4

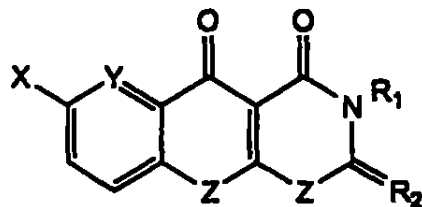
87 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

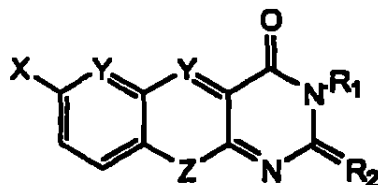
-89-

88 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



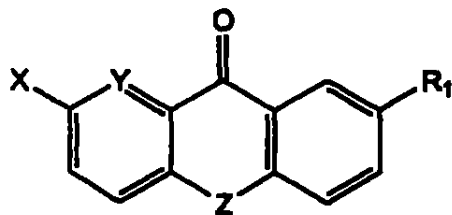
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

5 89 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

90 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula

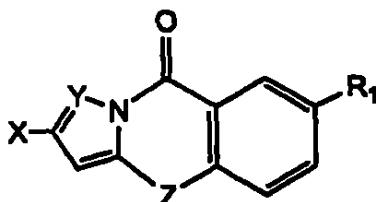


wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl.

122

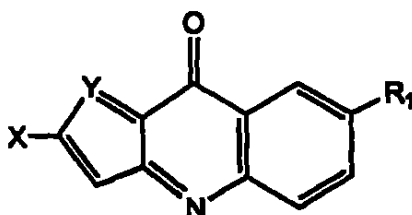
-90-

91 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



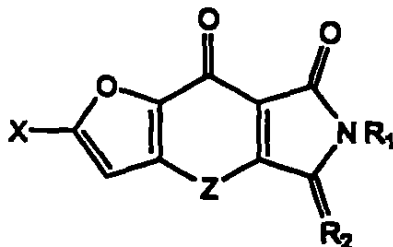
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

5 92 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

93 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



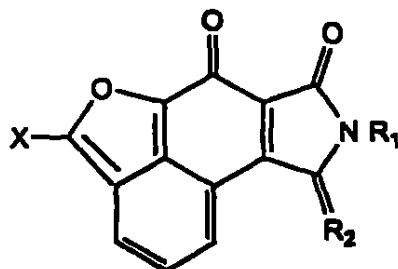
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

131

129

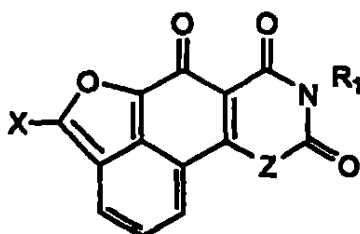
-91-

94 The method of Claim 85 wherein the compound is of the general formula



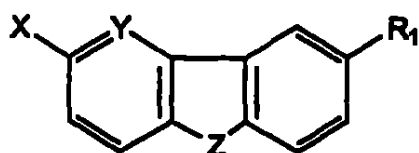
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 85 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

5 95 The method of Claim 85 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 95 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

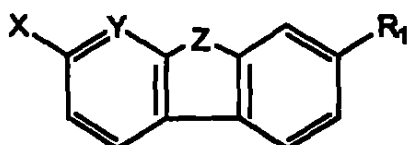
96 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl.

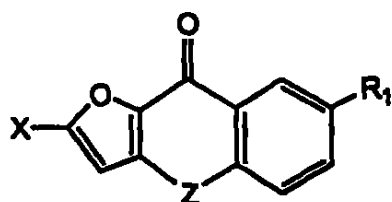
138

97 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



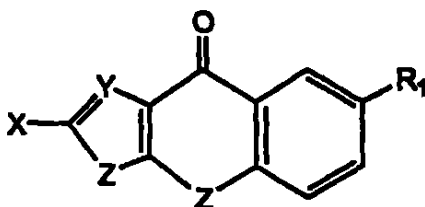
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₁, wherein R₁ is H, OH, alkyl and aryl

5 98 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



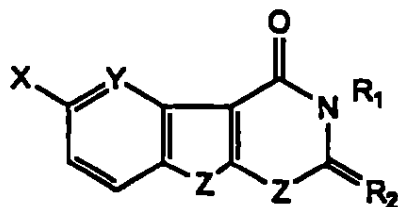
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

99 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula
10 O



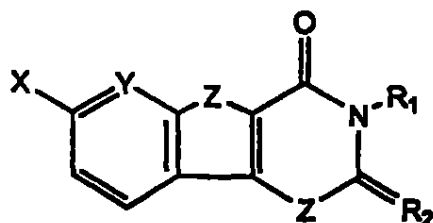
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

100 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



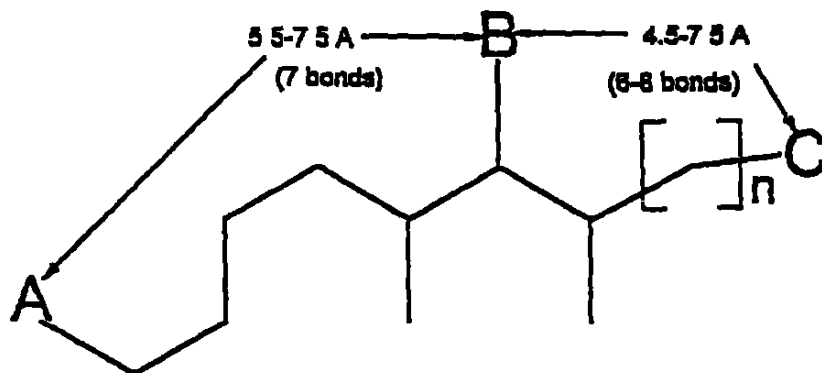
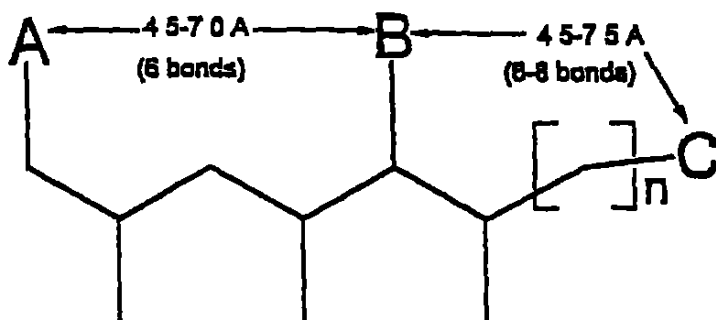
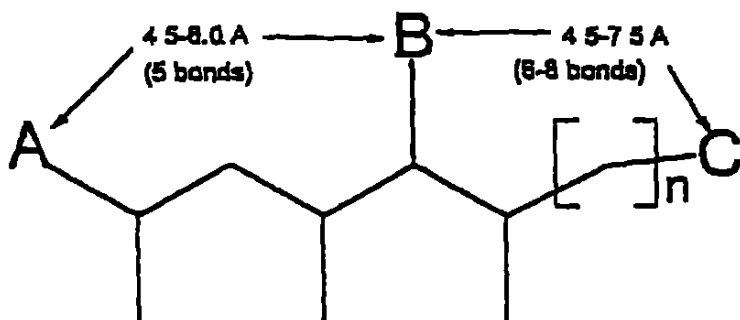
wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

5 101 The method of Claim 84 wherein the compound is of the general formula



wherein X, Y, Z and R₁ have the meanings given for these variables in Claim 84 and R₂ is O, S, CH₂, or N-R₃, wherein R₃ is H, OH, alkyl and aryl

1/5



A-C denote electronegative atoms

$n = 3 - 5$

Fig 1

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Bx

2/5

Examples of the electronegative atoms (A, B and C)

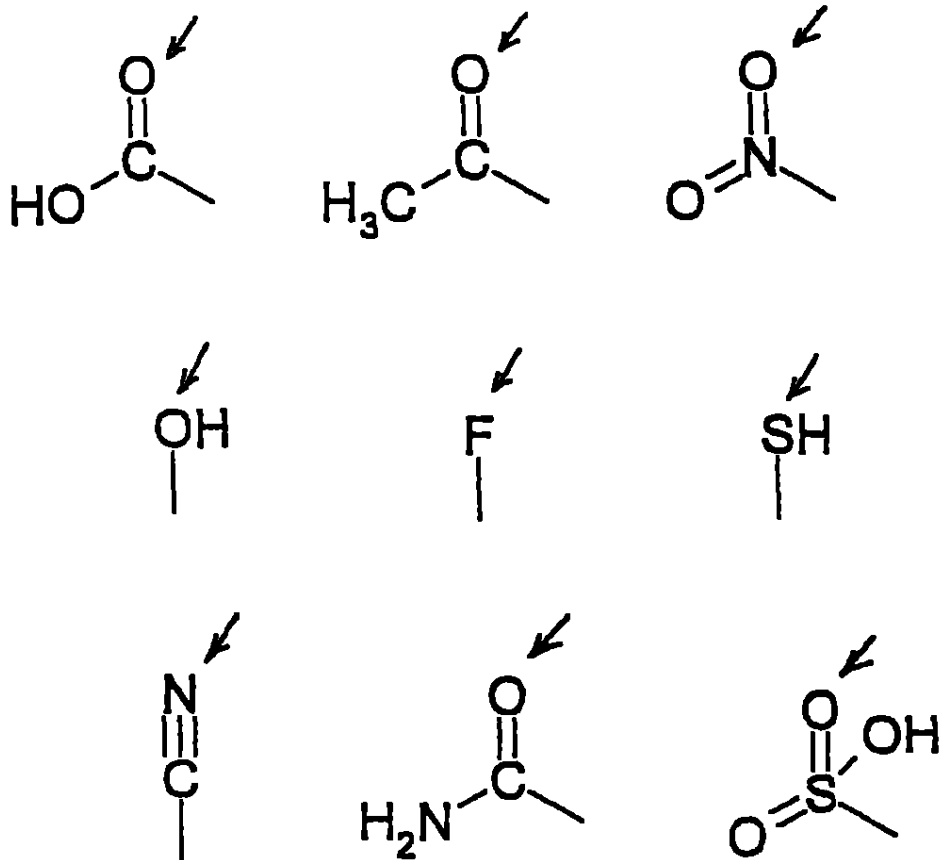


Fig 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

136

3/5

Scheme 1

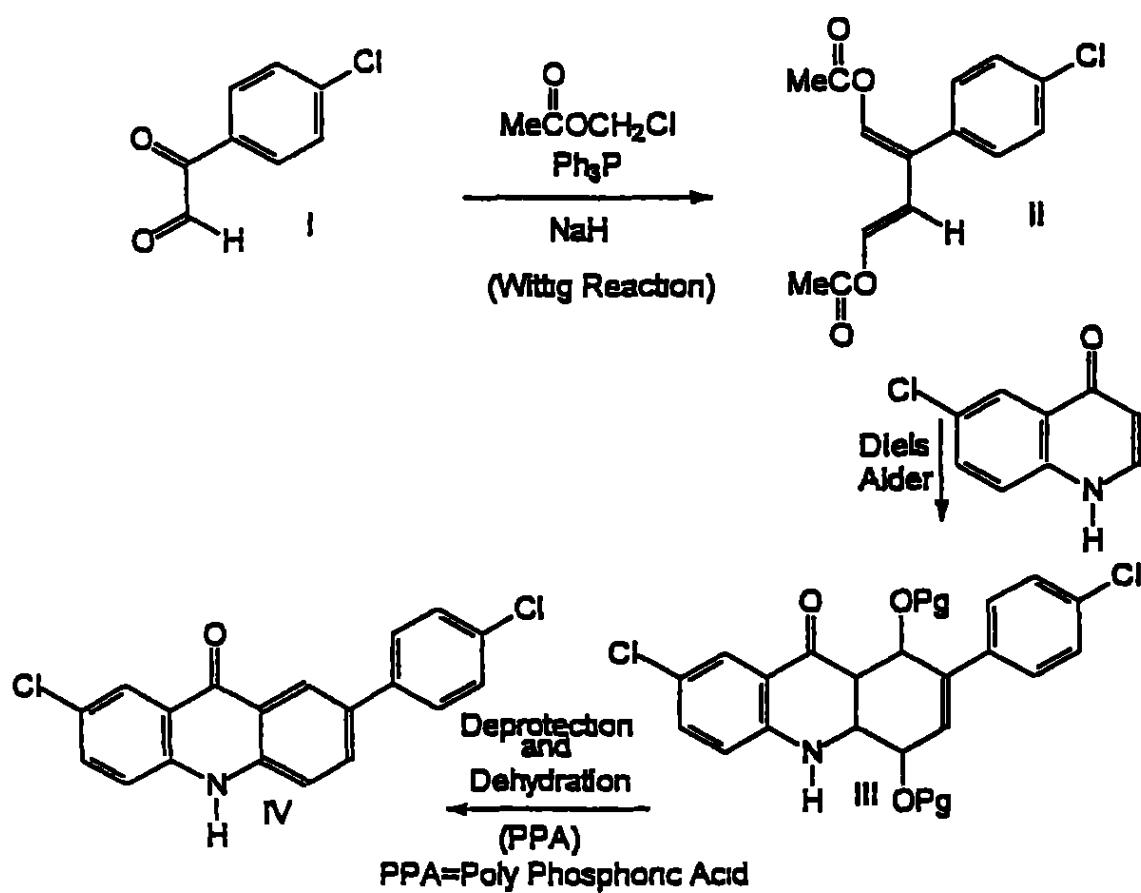


Fig 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

134

4/5

Scheme 2

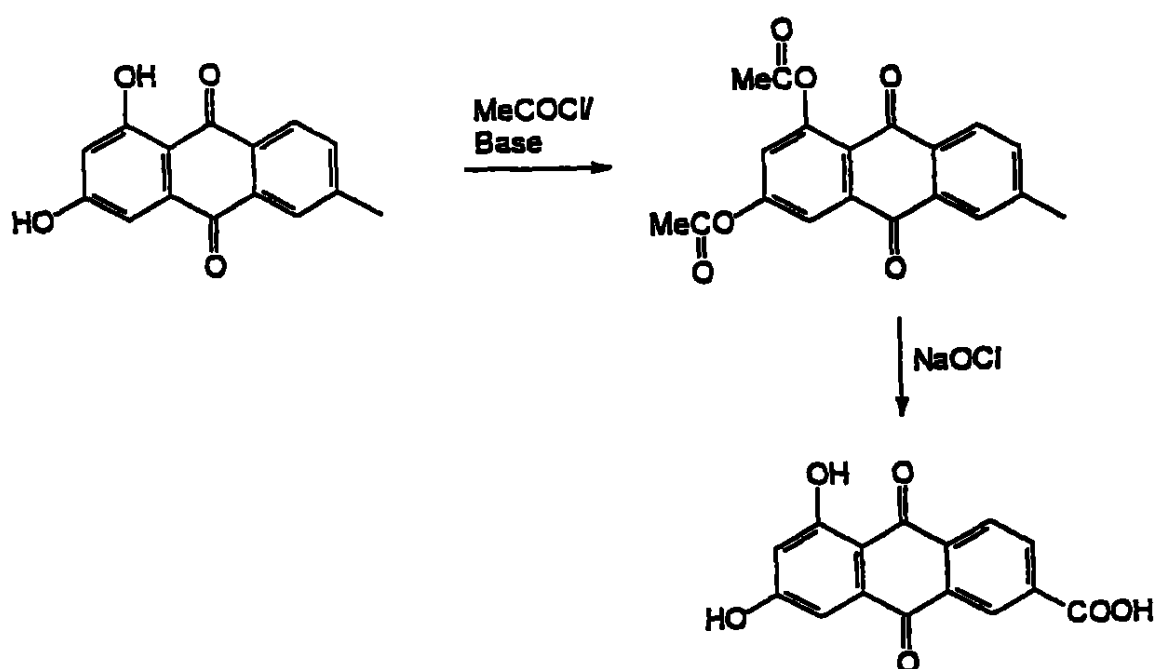


Fig 4

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

135

5/5

Scheme 3

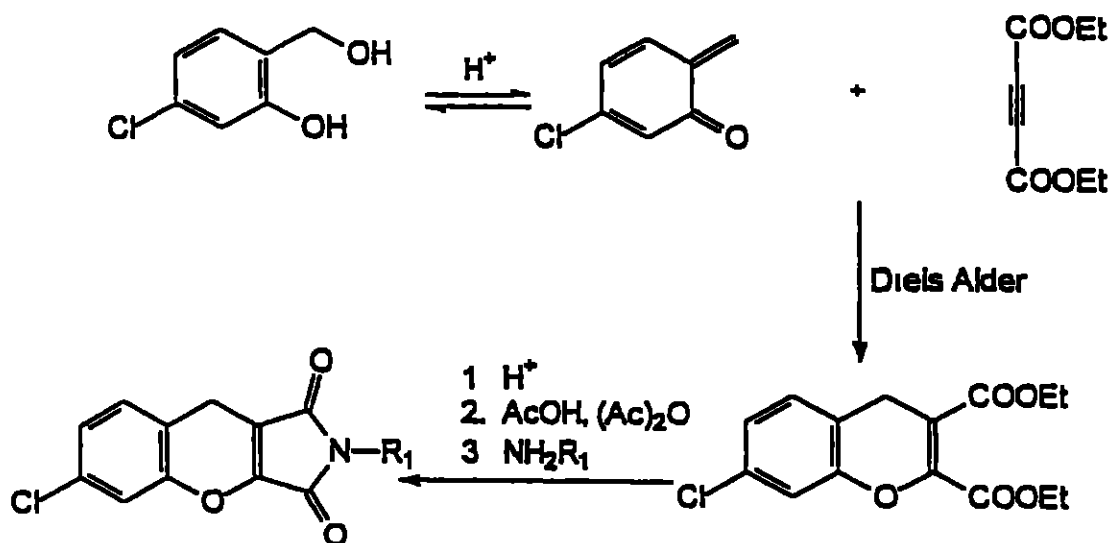


Fig 5

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

136

International Application No
PCT/CA 00/00542

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D221/14 A61K31/473 C07D209/48 A61K31/4035 A61P25/28

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)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 17278 A (ALLELIX BIOPHARMA CHEN XIANNONG (CA) TEHIM ASHOK (CA)) 30 April 1998 (1998-04-30) claims	1-100
A	EP 0 206 322 A (I P A INTERNATIONAL PHARMACEUT) 30 December 1986 (1986-12-30) claims	1-100
A	US 3 821 383 A (SESTANJ K ET AL) 28 June 1974 (1974-06-28) claims	1-100
A	FR 2 521 139 A (KI I ENDOKRINOLOGII) 12 August 1983 (1983-08-12) claims	1-100

	-/---	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2000

Date of mailing of the international search report

28/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 651 epo rd
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

TAB

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

137

Int. l. Application No
PCT/CA 00/00542

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	EP 0 268 093 A (KNOLL AG) 25 May 1988 (1988-05-25) claims ----	1-100
A	WO 98 52919 A (JAPAN TOBACCO INC ,MIMURA TAKAYUKI (JP) SHINAGAWA YUKO (JP), KAWA) 26 November 1998 (1998-11-26) page 63 -page 118, claims ----	1-100
A	WO 98 34632 A (GSCHNEIDNER DAVID ,WANG ERIC (US), HO KOC KAN (US), LEIPOLO HARRY) 13 August 1998 (1998-08-13) claims ----	1-100
P,A	WO 00 00472 A (DU PONT PHARM CO) 6 January 2000 (2000-01-06) claims -----	1-100

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

141

Information on parent family members

PCT/CA 00/00542

From PCT/ISA210 (parent family arrival) (July 1992)

www.dhammadownload.com

~~142~~

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

18 de Diciembre de 2003 (18 12 2003) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/104225 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷

C07D 41714, 401/14, A61K 31/497, A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/FR03/01685

(22) Fecha de Registro Internacional 5 de Junio de 2003
(05 06 2003)

(25) Idioma de registro FRANCES

(26) Idioma de Publicación FRANCES

(30) Información de Prioridad

02/07001 7 de Junio de 2002 (07 06 2002) FR

(71) Solicitante (para todos los estados excepto Estados Unidos de América) SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR], 174, avenue de France, F-75013 París (FR).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/solicitantes. (para los Estados Unidos de América únicamente): BONO, Françoise [FR/FR], 21, rue Philadelphie de Gerde, F-31300 Toulouse (FR). BOSCH, Michaël [FR/FR], 10, place des Jurandes, F-34590 Marnillargues (FR). DOS SANTOS, Victor [FR/FR], 99 chemin du Bourgdou, F-34130 Valergues (FR). HERBERT, Jean, Marc [FR/FR], 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR). NISATO, Dino [IT/FR], 2 rue de Terre Rouge F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). TONNERRE, Bernard [FR/FR], 96 impasse le Vallon, F-34570 Vailhauques (FR). WAGNON, Jean [FR/FR], 90, rue des Galaxies, Le Hameau de la Rauze, F 34070 Montpellier (FR).

(74) Agente THOURET-LEMAITRE, Elizabeth, Sanofi Synthelabo, 174, avenue de France, F 75013 París (FR).

(81) Estados Designados (nacionales) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (regionales) patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

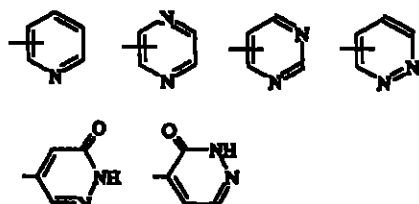
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título "DERIVADOS DE PIPRAZINILACILPIPERIDINA, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN TERAPEUTICA"



(57) Resumen La invención se refiere a derivados de 1-piperazinilacilpiperidina sustituidos, de fórmula general (I) responde a la fórmula (I) en la cual n es 1 ó 2, p es 1 ó 2, R₁ representa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxí (C₁-C₄), un radical trifluorometoxi, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo -OR₅, un grupo -CH₂OR₅, un grupo -NR₆R₇, un grupo -NR₆COR₈, un grupo -NR₆CONR₁₀R₁₁, un grupo -CH₂NR₁₂R₁₃, un grupo -CH₂NR₆CONR₁₄R₁₅, un alcocicarmonio (C₁-C₄), un grupo -CONR₁₆R₁₇, ó R₃ forman un doble enlace entre el átomo de carbono al que esta unido y el átomo de carbono vecino de ciclo piperidina, R₄ representa un grupo aromático seleccionado de entre (II), siendo dichos grupos aromáticos insustituidos monosustituidos o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxí (C₁-C₄), un radical trifluorometilo. La invención también se refiere a un método para preparar dichos compuestos y su uso terapéutico

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



140

(43) Date de la publication internationale
18 décembre 2003 (18 12 2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/104225 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷
C07D 417/14 401/14 A61K 31/497 A61P 25/28

(21) Numéro de la demande internationale
PCT/FR03/01685

(22) Date de dépôt international 5 juin 2003 (05.06 2003)

(25) Langue de dépôt français

(26) Langue de publication français

(30) Données relatives à la priorité
02/07001 7 juin 2002 (07 06 2002) FR

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

(72) Inventeurs, et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) BONO,
Françoise [FR/FR] 21 rue Philadelphie de Gerde F 31300
Toulouse (FR) BOSCH Michaël [FR/FR] 10, place des
Jurandes, F-34590 Marsillargues (FR). DOS SANTOS,
Victor [FR/FR] 99 chemin du Bourgdou, F-34130

Valergues (FR) HERBERT Jean, Marc [FR/FR] 10, rue de l'Amandier F-31170 Tournefeuille (FR).
NISATO, Dino [IT/FR] 2 rue de Terre Rouge F 34680
Saint-Georges-d'Orques (FR) TONNERRE, Bernard
[FR/FR] 96, impasse le Vallon, F 34570 Vailhanques
(FR) WAGNON, Jean [FR/FR] 90, rue des Galaxies, Le
Hameau de la Rauze, F-34070 Montpellier (FR).

(74) Mandataire THOURET-LEMAITRE, Elisabeth
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France F 75013 Paris
(FR).

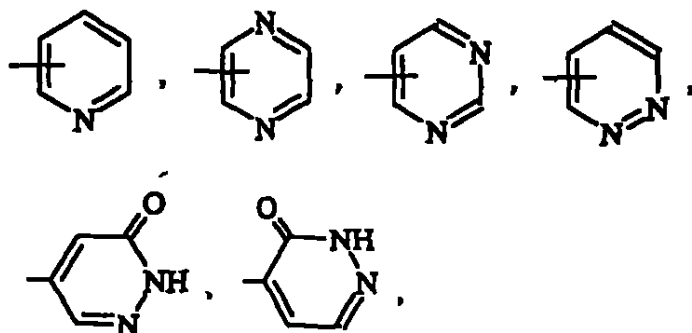
(81) États désignés (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) États désignés (régional) brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet

[Suite sur la page suivante]

(54) Titre PIPERAZINYLCYLPYPERIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre DERIVES DE PIPERAZINYLCYLPYPERIDINE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract The invention concerns 1-substituted piperazinylacylpiperidine derivatives of general formula (I), wherein n is 1 or 2, p is 1 or 2, R₁ represents a halogen atom, a trifluoromethyl radical, C₁-C₄ alkyl, a C₁-C₄ alkoxy, a trifluoromethoxy radical, R₂ represents a hydrogen atom or a halogen atom, R₃ represents a hydrogen atom, an -OR₃ group, a CH₂OR₃ group, a NR₄R₇ group, a NR₄COR₈ group, a NR₄CONR₁₀R₁₁ group, a -CH₂NR₁₂R₁₃ group, a -CH₂NR₄CONR₁₄R₁₅ group, a C₁-C₄ alkoxy carbonyl, a -CONR₁₆R₁₇ group, or R₃ forms a double bond between the carbon atom where it is bound and the neighbouring carbon

atom of the piperidine cycle. R₄ represents an aromatic group selected among (II), said aromatic groups being unsubstituted, monosubstituted or disubstituted by a substituent selected independently among a halogen atom, a C₁-C₄ alkyl, a C₁-C₄ alkoxy, a trifluoromethyl radical. The invention also concerns a method for preparing said compounds and their therapeutic use.

(57) Abrégé L'invention concerne des dérivés de 1-piperazinylacylpipéridine substitués de formule générale (I), dans laquelle n est 1 ou 2, p est 1 ou 2, R₁ représente un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alkoxy, un radical trifluorométhoxy, R₂ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe -OR₃, un groupe -CH₂OR₃, un groupe NR₄R₇, un groupe NR₄COR₈, un groupe NR₄CONR₁₀R₁₁, un groupe -CH₂NR₁₂R₁₃, un groupe -CH₂NR₄CONR₁₄R₁₅, un (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, un groupe -CONR₁₆R₁₇, ou bien R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine. R₄ représente un groupe aromatique choisi parmi (II), lesdits groupes aromatiques étant non substitués, mono ou disubstitués par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alkoxy, un radical trifluorométhyle. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 03/104225 A1

140

eurasien (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) brevet
européen (AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI
FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK
TR) brevet OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ
GW ML MR NE SN TD TG)

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications sera republiée si des modifications sont re
çues

Publiée

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia
tions se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

142

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para

THOURET-LEMAITRE, Elizabeth
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
Francia

Fecha de expedición (día/mes/año)
08 de Octubre de 2004 (08 10 2004)

Archivo de referencia del solicitante o agente
SSL0093-1/DM

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No
PCT/FR03/001685

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
05 de Junio de 2003 (05 06 2003)

1 Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con

☒ el solicitante ☐ el inventor ☒ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
Francia

País de Nacionalidad
FR

País de Residencia
FR

Teléfono No

Facsímile No

Teleimpresora No

2 La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con

☐ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

SANOFI-AVENTIS
174, avenue de France
F-75013 Paris
Francia

País de Nacionalidad
FR

País de Residencia
FR

Teléfono No

Facsímile No

Teleimpresora No

3 Otras observaciones, si fuese necesario

4 Se ha enviado una copia de esta notificación a

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No (41-22) 338 71 40

Funcionario autorizado
Peggy Staunenberg

Teléfono No (41-22) 338 9482

146

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

14351

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis 1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire

THOURET-LEMAITRE, Elisabeth
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
F 75013 Paris
FRANCE

B108

Date d'expédition (jour/mois/année) 08 octobre 2004 (08 10 2004)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0093-1/DM	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR2003/001685	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05 juin 2003 (05 06 2003)

1 Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne

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

Nom et adresse SANOFI SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

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 AVENTIS 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires le cas échéant

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur	☐ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices élus concernés
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	☐ autre destinataire

Bureau international de l'OMPI 34 chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41 22) 338 71 40	Fonctionnaire autorisé Peggy Steunenberg no de téléphone (41 22) 338 9482
--	---

147

144

TRADUCCIÓN OFICIAL No 330/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 22 DE OCTUBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C E 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

SANOFI-AVENTIS

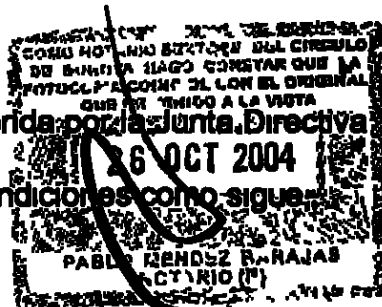
DECISIÓN

CON FECHA DEL 20 DE AGOSTO DE 2004

El suscrito Jean-François Dehecq,

Obrando en su calidad de Presidente y Director General de Sanofi-Synthelabo, una sociedad anónima con un capital de 2 748 900 914 euros, con sede social en 174, avenue de France, 75013 Paris, matriculada bajo el numero 395 030 844 RCS Paris (la "Sociedad"),

Y en virtud de la delegación de poderes que le fue conferida por la Junta Directiva de la Sociedad reunida el 23 de Junio de 2004, en las condiciones como sigue:



Indica que

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

330/04

148

145

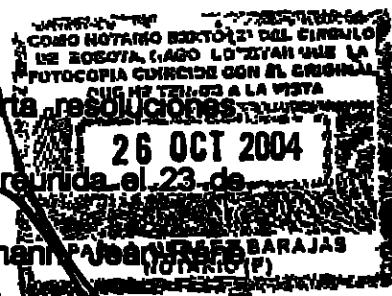
1 Mediante votación de la decimaquinta resolución que le fue sometida, la Asamblea General de los Accionistas de la Sociedad, reunida el 23 de Junio de 2004, decidió

- cambiar la denominación social de la Sociedad, para adoptar aquella de "Sanofi-Aventis", bajo la condición suspensiva de la realización de la liquidación-entrega de las ofertas iniciadas por la sociedad en Francia (la "Oferta"), en Alemania y en los Estados Unidos de América sobre los títulos Aventis (juntos las "Ofertas") y con efecto a esta fecha, y
- por consiguiente sustituir, bajo las mismas reservas y con efecto a la misma fecha, a la redacción actual del artículo 2 de los estatutos, la siguiente redacción

"Artículo 2 – Denominación

La sociedad tiene como denominación social Sanofi-Aventis"

2 Mediante votación de las vigésimo séptima a trigésimo cuarta resoluciones, la Asamblea General de los Accionistas de la Sociedad reunida el 23 de Junio de 2004 nombró a Jean-Marc Bruel, Jürgen Dörmann, Jean-Marie Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle y Hermann Scholl en calidad de administradores, bajo la condición suspensiva de la realización de la liquidación-entrega de las Ofertas, y con efecto a esta



Inscripción Oficial No.
EAM - JACQUES H. TUPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS ESPANOL
Reg. Municipal No. 2480/91

330/04

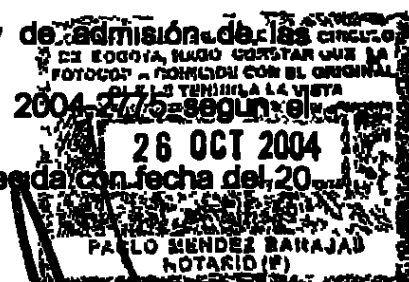
fecha, por un periodo de cuatro años el cual vencerá luego de la Asamblea llamada a estatuir sobre las cuentas del ejercicio 2007

- 3 Durante su sesión del 23 de Junio de 2004, la Junta Directiva de Sanofi-Synthelabo otorgó poder a su Presidente y Director General, el Señor Jean-François Dehecq, para hacer constar el levantamiento de la condición suspensiva a la cual eran sometidas las decisiones de la Asamblea General anteriormente mencionadas

El cierre de las Ofertas se produjo el 30 de Julio de 2004

La Autondad de los mercados financieros publicó los resultados de la Oferta iniciada por Sanofi-Syntheabo sobre los títulos Aventus el 12 de Agosto de 2004 en una decisión n°204C1006 La Oferta tiene una continuación positiva

- 4 Euronext Paris S A. publicó, con fecha del 12 de Agosto de 2004, un aviso de resultado, de liquidación-entrega de la Oferta y de admisión de las acciones nuevas Sanofi-Synthelabo bajo el numero 2004-2775 según el cual la liquidación-entrega de la Oferta ha sido establecida con fecha del 20 de Agosto de 2004



Por consiguiente,

Inscripción Oficial No.
SAN - JACQUES H. TUPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCO - ESPANOL
Reg. Ministerio No. 2460/91

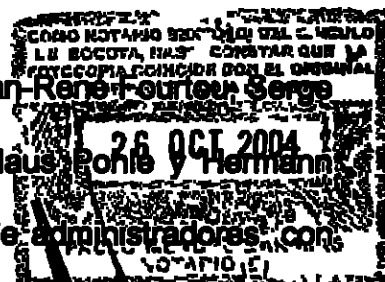
330/04

149

- certifica que la liquidación-entrega de la Oferta se produjo el 20 de Agosto de 2004,
- hace constar el levantamiento de la condición suspensiva a la cual se encontraban sometidas las decisiones de la Asamblea General anteriormente señaladas, y
- hace constar
 - (i) el cambio de denominación social de la Sociedad en "Sanofi-Aventis" con efecto al 20 de Agosto del 2004, fecha de la liquidación-entrega de la Oferta,
 - (ii) en consecuencia del cambio de denominación social, que la redacción siguiente

"Artículo 2 – Denominación

- (iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Courtois, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle y Hermann Scholl fueron nombrados en calidad de administradores, con efecto al 20 de Agosto de 2004, fecha de la liquidación-entrega de la Oferta, por un periodo de cuatro años el cual



330/04

Inducción Oficial No.
SAN - JACQUES H. TURPIN
Inductor e Inducto Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Ces. Matrícula No. 2480971

181

vencerá luego de la Asamblea llamada a estatuir sobre las cuentas del ejercicio 2007, y,

- confiere amplios poderes al portador de un extracto o de una copia de la presente acta para los fines de cumplir con todos los requisitos de presentación, publicidad y otros que serán convenientes

Firma ilegible de Jean-François Dehecq, Presidente y Director General

Copia certificada por el Notario Alain Koenig Firma ilegible del Notano

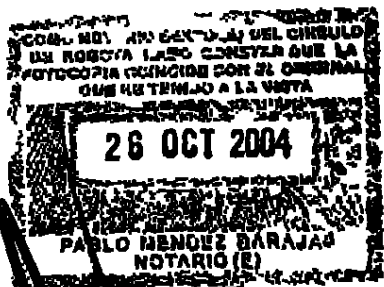
Sello en tinta Alain Koenig – Notano – 20, rue de la Paix, 75004 – Paris Cedex 02

Sello seco Alain Koenig – Notano en Paris – Tribunal Superior – Republica Francesa

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 - Republica Francesa
- El presente documento publico
- 2 - ha sido firmado por el Señor Koenig
- 3 - obrando en calidad de Notano
- 4 - con sello de su Notaría



CERTIFICADO

- 5 - En Paris
- 6 - El 12 de octubre de 2004

Inscripción Oficial No. 330/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interprete Oficial
FRANCOIS ESPAROL
Lic. Ministerio No. 2680/91

[Handwritten signature]

149

- 7 - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior
- 8 - Bajo el numero 130519/2004
- 9 - Sello Tribunal Superior de Paris - Procurador General - República Francesa
- 10 - Firma ilegible

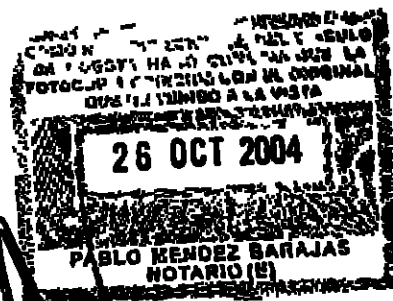
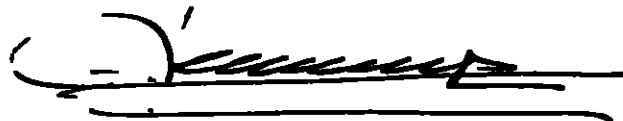
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito

Traducción oficial No 330/04

Traductor Jean-Jacques Turpin

Bogotá, D C , 22 de octubre de 2004

Traducción Oficial No.
330/04
JAN J. JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS ESPAROL
Res. Ministerio No. 2680/91



752

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

776247

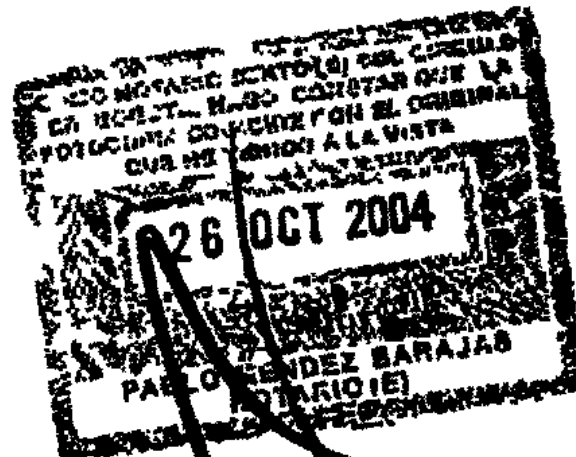
21 OCT 25 A H 39

Jean Turpin

UCC

CONFIRMA APODERECER EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CONFIRMA APODERECER EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS



SANOFI-AVENTIS

**DECISION
EN DATE DU 20 AOUT 2004**

Photocopie certifiée conforme à l'original qui m'a été représenté



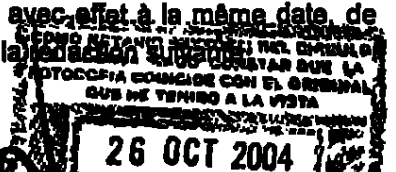
Le soussigné Jean-François Dehecq

Agissant en qualité de Président Directeur Général de Sanofi-Synthelabo, société anonyme au capital de 2 748 900 914 euros, ayant son siège social 174, avenue de France, 75013 Paris, immatriculée sous le numéro 395 030 844 RCS Paris (la « Société »)

Et en vertu de la délégation de pouvoirs qui lui a été conférée par le Conseil d'administration de la Société réuni le 23 juin 2004, dans les conditions rappelées ci-après,

Rappelle que

- 1 Par le vote de la quinzième résolution qui lui était soumise, l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2004 a
 - décidé de changer la dénomination sociale de la Société, pour adopter celle de « Sanofi-Aventis », sous condition suspensive de la réalisation du règlement-livraison des offres initiées par la société en France (l'« Offre »), en Allemagne et aux Etats-Unis d'Amérique sur les titres Aventis (ensemble les « Offres »), et avec effet à cette date, et
 - a décidé, en conséquence, sous les mêmes réserves et avec effet à la même date, de substituer à la rédaction actuelle de l'article 2 des statuts, la rédaction suivante:
« Article 2 - Dénomination
La société a pour dénomination sociale Sanofi-Aventis »
- 2 Par le vote des vingt-septième à trente-quatrième résolutions, l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2004 a nommé Jean-Marc Brue, Jürgen Dermann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pöhl et Hermann Schell en qualité d'administrateurs sous condition suspensive de la réalisation du règlement-livraison des Offres et avec effet à cette date pour une période de quatre ans qui viendra à expiration à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007
- 3 Le Conseil d'administration de Sanofi-Synthelabo dans sa séance du 23 juin 2004, a délégué à son Président Directeur Général, Monsieur Jean-François Dehecq le pouvoir pour constater la levée de la condition suspensive à laquelle étaient soumises les décisions de l'assemblée générale précitées
La clôture des Offres a eu lieu le 30 juillet 2004



154

ALGUILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 - Republique Française

Le présent acte public

2 - a été signé par *JP KERRIG*

3 - a été signé par le *NOTAIRE*

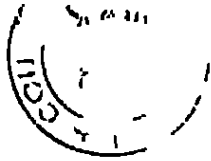
4 - a été signé par *ACH ETUDE*

5 - a été

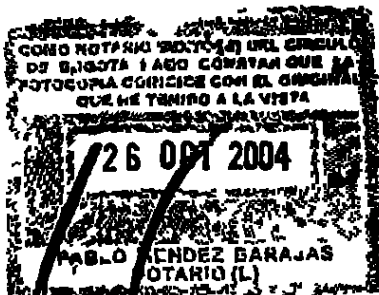
12 Octobre 2004

7 - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8 - S^u n^o *130 519 / 2004*



[Signature]



151

L'Autorité des marchés financiers a publié les résultats de l'Offre initiée par Sanofi-Synthelabo sur les titres Aventis le 12 août 2004 dans une décision n°204C1006. L'Offre a une suite positive.

- 4 Euronext Paris S.A. a publié en date du 12 août 2004 un avis de résultat de règlement-livraison de l'Offre et d'admission des actions nouvelles Sanofi-Synthelabo sous le numéro 2004-2775 aux termes duquel le règlement-livraison de l'Offre a été fixé à la date du 20 août 2004.

En conséquence

- atteste que le règlement-livraison de l'Offre a eu lieu le 20 août 2004
- constate la levée de la condition suspensive à laquelle étaient soumises les décisions de l'assemblée générale visées ci-dessus et
- constate

(i) le changement de dénomination sociale de la Société en « Sanofi-Aventis » avec effet au 20 août 2004 date du règlement-livraison de l'Offre

(ii) en conséquence du changement de dénomination sociale, que la rédaction suivante

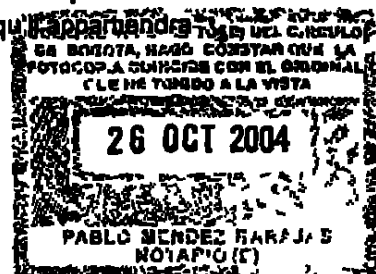
« Article 2 - Dénomination

La société a pour dénomination sociale « Sanofi-Aventis », a été substituée à la rédaction actuelle de l'article 2 des statuts, et que

(iii) Jean-Marc Bruei, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle et Hermann Scholl ont été nommés en qualité d'administrateurs avec effet 20 août 2004 date du règlement-livraison de l'Offre, pour une période de quatre ans qui viendra à expiration à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007, et

- confère tous pouvoirs au porteur d'un extrait ou d'une copie du présent procès-verbal aux fins d'accomplir toutes formalités de dépôt, de publicité et autres qui y sont attachées.

Jean-François Dehecq




Président Directeur Général

SANOFI-AVENTIS

DECISION DATED 20 AUGUST 2004

The undersigned, Jean-François Dehecq,

Acting in his capacity as Chairman and Managing Director of Sanofi-Synthélabo, a *société anonyme* with a capital of EUR 2 748 900 914, with registered office at 174, avenue de France, 75013 Paris, registered under number 395 030 844 RCS Paris (the "Company"),

And by virtue of the conferral of powers upon him by the Board of Directors of the Company at its meeting held on 23 June 2004, under the conditions set forth below,

Hereby states that

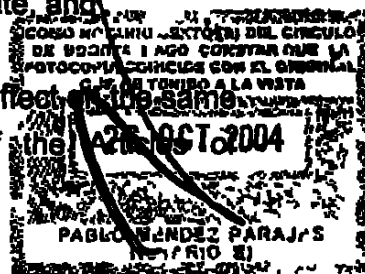
1 By a vote on the fifteenth resolution, which was subject to it, the General Assembly of Shareholders of the Company, meeting on 23 June 2004

- decided to change the trade name of the Company and to adopt that of "Sanofi-Aventis", subject to the suspensive condition of completion of the settlement/delivery of offers initiated by the company in France (the "Offer"), Germany and the United States of America for the account of Aventis (together, the "Offers"), and with effect on that date, and
- consequently decided, with the same reserves and with effect on the same date, to replace the current wording of Article 2 of the Association, with the following

"Article 2 - Name

The Company shall have the trade name "Sanofi-Aventis"

2 By a vote on the twenty-seventh to thirty-fourth resolutions, the General Meeting of Shareholders of the Company, meeting on 23 June 2004,



153

appointed Jean-Marc Bruel, Jurgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle and Hermann Scholl as directors, subject to the suspensive condition of completion of the settlement/delivery of the Offers, and with effect on that date, for a period of four years to expire after the meeting called to rule on the accounts for the 2007 financial year

- 3 The Board of Directors of Sanofi-Synthélabo, at its meeting of 23 June 2004, conferred upon its Chairman and Managing Director, Jean-François Dehecq, the power to record lifting of the suspensive condition to which the decisions of the above-mentioned General Meeting were subject

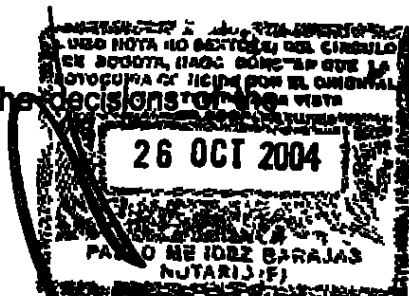
Offers closed on 30 July 2004

The Financial Markets Authority published the results of the Offer initiated by Sanofi-Synthélabo for the account of Aventis on 12 August 2004 in decision No 204C1006 The Offer was received positively

- 4 Euronext Paris S A published, on 12 August 2004, an opinion on the result, settlement/delivery of the Offer and admission of the new Sanofi-Synthélabo shares under number 2004-2775, under the terms of which the settlement/delivery of the Offer was set for 20 August 2004

Consequently,

- confirms that the settlement/delivery of the Offer took place on 20 August 2004,
- records lifting of the suspensive condition to which the decisions of the above-mentioned General Meeting were subject, and
- records
 - (i) the change of the Company's trade name to "Sanofi Aventis", with effect from 20 August 2004, the date of the settlement/delivery of the Offer,



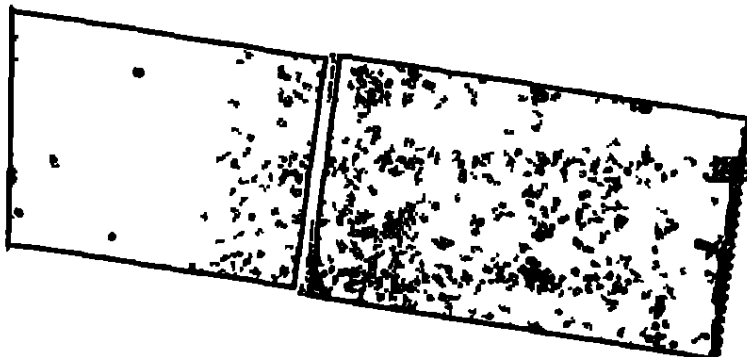
- 154
- (ii) as a consequence of the change of trade name, that the following wording

"Article 2 - Name

The Company shall have the trade name "Sanofi-Aventis", replaced the current text of Article 2 of the Articles of Association, and that

- (iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle and Hermann Scholl were appointed as directors, with effect from 20 August 2004, the date of the settlement/delivery of the Offer, for a period of four years expiring after the Meeting called to rule on the accounts for the 2007 financial year, and

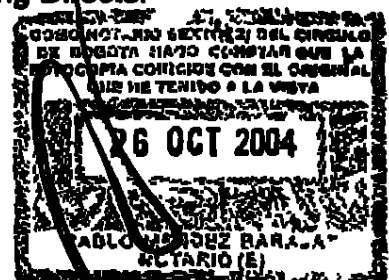
- confers all powers on the bearer of an extract from or of a copy of the present minutes for the purposes of fulfilling all formalities in respect of filing, announcements, and the like, that may pertain



Jean-François Dehecq

[signature]

Chairman and Managing Director



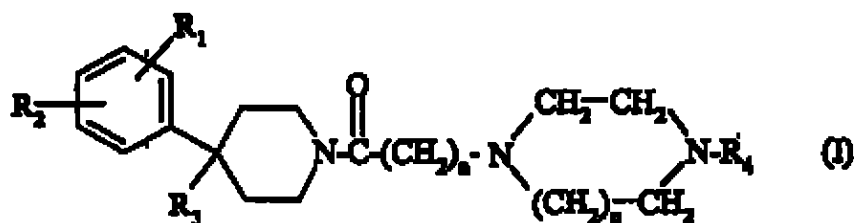
153

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

~~159~~

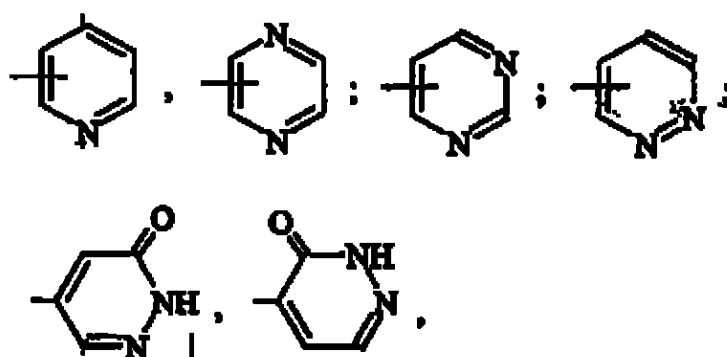
REIVINDICACIONES

1 Compuesto de formula (I)



En la cual

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R₁ representa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alquilo(C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometoxi,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo -OR₅, un grupo -CH₂OR₅, un grupo -NR₆R₇, un grupo -NR₆COR₈, un grupo -NR₆CONR₁₀R₁₁, un grupo -CH₂NR₁₂R₁₃, un grupo -CH₂NR₆CONR₁₄R₁₅, un grupo alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, un grupo -CONR₁₆R₁₇,
- o sino R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,
- R₄ representa un grupo aromático seleccionado de



152

- estando dichos grupos aromáticos no sustituidos, o estando mono- o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometilo,
- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₄), un alquilo(C₁-C₄)carbonilo,
- R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₈ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₉ representa un alquilo(C₁-C₄) o un grupo $-(CH_2)_m-NR_6R_7$,
- m es 1, 2 o 3,
- R₁₀ y R₁₁ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₁₂ y R₁₃ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₅), R₁₃ también puede representar un grupo $-(CH_2)_q-OH$ o un grupo $-(CH_2)_q-S-CH_3$,
- o sino R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un heterociclo seleccionado de azindina, acetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina,
- q es 2 o 3,
- R₁₄ y R₁₅ representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₁₆ y R₁₇ representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un alquilo(C₁-C₄), R₁₇ puede también representar u grupo $-(CH_2)_q-NR_6R_7$,

152

158

- o sino R_{16} y R_{17} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituir un heterociclo seleccionado de acetidina, pirrolidina, morfolina y piperazina, que está no sustituida o sustituida en la posición 4 por un alquilo (C_1-C_4)

en forma de una base o sale de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

2 Compuesto de formula (I) según la reivindicación 1, caracterizado en que

- R_1 está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metilo, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R_2 representa un átomo de hidrógeno, o sino R_1 está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R_2 está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro, en forma de una base o sale de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

3 Compuesto de formula (I) según la reivindicación 1, caracterizado en que

- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un metoxi, un (acetoxi)metilo, un hidroximetilo, un dimetilamino, un acetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (N-metil-isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (N-metil-isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, un aminocarbonilo, un acetidin-1-ilcarbonilo, o sino R_3 constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina, en forma de una base o sale de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

162

159

4 Compuesto de formula (I) según la reivindicación 1, caracterizado en que

- R₄ representa un 2-pindilo, un 6-metil-2-piridilo, un 3-(trifluorometil)-2-pindilo, un 5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-pindilo, un 4-pindilo, un 3,5-dicloro-4-pindilo, un 2-pirazinilo, un 5-cloro-2-pirazinilo, un 6-cloro-2-pirazinilo, un 2-pirimidinilo, un 4-(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un 6-cloro-2-pirimidinilo, un 4-pirimidinilo, un 6-cloro-4-pirimidinilo, un 5-pirimidinilo, un 3-pindazinilo, un 6-cloro-3-pindazinilo, un 4-pindazinilo, un 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 3(2H)-pindazinon-4-ilo en forma de una base o sale de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

5 Compuesto de formula (I) según la reivindicación 1, caracterizado en que

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R₁ está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metilo, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R₂ representa un átomo de hidrógeno, o sino R₁ está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R₂ está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un metoxi, un (acetoxi)metilo, un hidroximetilo, un dimetilamino, un acetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (N-metil-isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (N-metil-isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, un aminocarbonilo, un acetidin-1-ilcarbonilo, o sino R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,

163

769

- R_4 representa un 2-piridilo, un 6-metil-2-pindilo, un 3-(trifluorometil)-2-pindilo, un 5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-pindilo, un 4-pindilo, un 3,5-dicloro-4-pindilo, un 2-pirazinilo, un 5-cloro-2-pirazinilo, un 6-cloro-2-pirazinilo, un 2-pirimidinilo, un 4-(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un 6-cloro-2-pirimidinilo, un 4-pirimidinilo, un 6-cloro-4-pirimidinilo, un 5-pirimidinilo, un 3-piridazinilo, un 6-cloro-3-piridazinilo, un 4-pindazinilo, un 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 3(2H)-pindazinon-4-ilo

en forma de una base o una sal de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

6 Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado en que

- n es 1,
- p es 1,
- R_1 está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R_2 representa un átomo de hidrógeno, o sino R_1 está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R_2 está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro,
- R_3 representa un hidroxilo, un dimetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, o un aminocarbonilo, o sino R_3 constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,
- R_4 representa un 2-pirazinilo, un 4-pirimidinilo, 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 5-(trifluorometil)-2-pindilo,

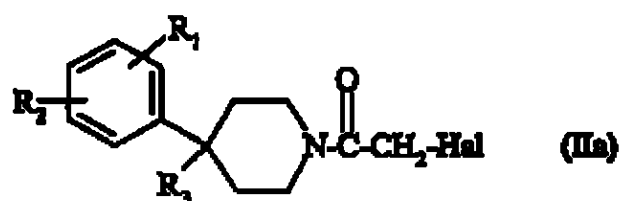
en forma de una base o una sal de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

464

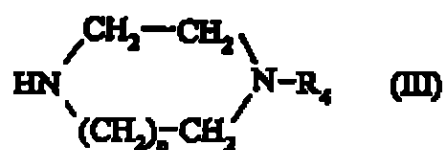
161

7 Proceso para la preparación de compuestos de formula (I) según la Reivindicación 1, en el cual $n = 1$, caracterizado en que

a1) un compuesto de formula



En la cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, con la condición que cuando R_3 contiene una función hidroxilo o amina, estas funciones pueden estar protegidas, reacciona con un compuesto de formula



En el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1,

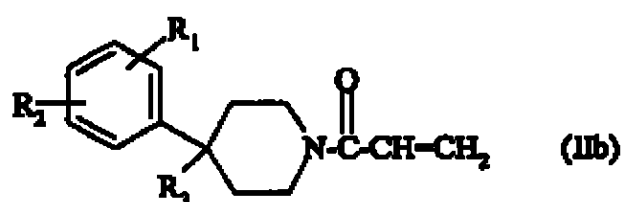
b1) y, después de la desprotección de las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 cuando es apropiado, se obtiene un compuesto de formula (I)

8 Proceso para la preparación de compuestos de formula (I) según la Reivindicación 1, en el cual $n = 2$, caracterizado en que

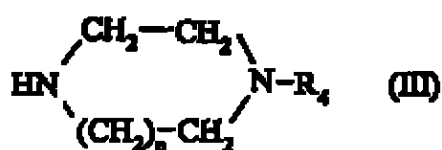
a2) un compuesto de formula

165

162



En el cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de formula (I) en la Revindicación 1, con la condición que cuando R_3 contiene una función hidroxilo o amina, estas funciones pueden estar protegidas, reacciona con un compuesto de formula

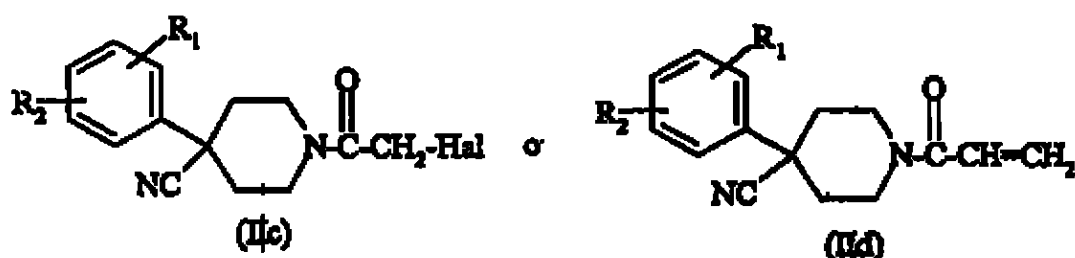


en el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I) en la Revindicación 1,

b2) y, después de la desprotección de las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 cuando es apropiado, se obtiene un compuesto de formula (I)

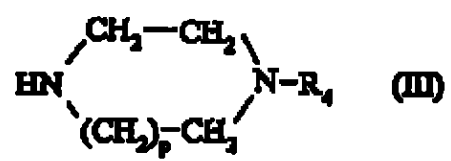
9 Proceso para la preparación de compuestos de formula (I) según la Revindicación 1, en la cual R_3 representa un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, en el cual R_{12} y R_{13} representan cada uno hidrógeno, caracterizado en que

a3) un compuesto de formula

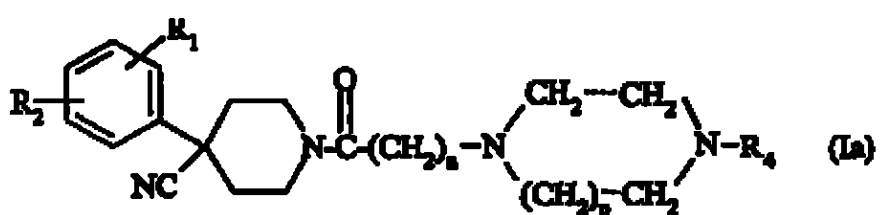


166

En el cual R_1 y R_2 son como se definió para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, reacciona con un compuesto de formula

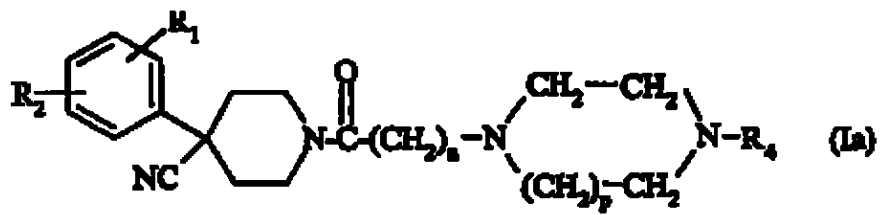


En el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1, para dar un compuesto de formula



b3) El grupo ciano del compuesto de formula (Ia) es reducido para dar un compuesto de formula (I) en el cual $R_3 = \text{CH}_2\text{NH}_2$

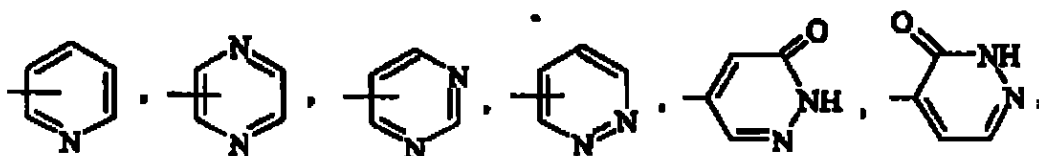
10 Compuesto de formula



En la cual

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R_1 representa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alquilo(C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometoxi,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R_4 representa un grupo aromático seleccionado de

164



estando dichos grupos aromáticos no sustituidos, o estando mono- o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometilo,

en forma de una base o una sal de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

11 Medicamento, caracterizado en que comprende un compuesto de formula (I) según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable o sino un hidrato o solvato del compuesto de formula (I)

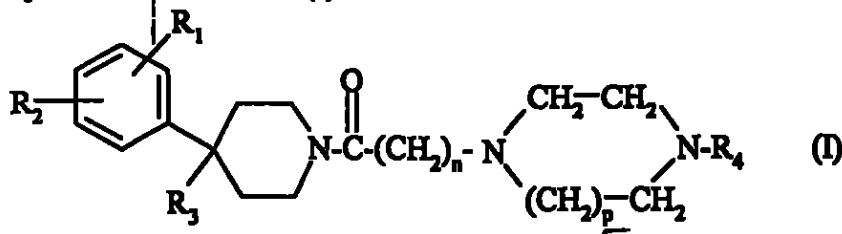
12 Composición farmacéutica, caracterizada en que comprende un compuesto de formula (I) según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de este compuesto, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

13 Uso de un compuesto de formula (I) según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado para la prevención o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas centrales o periféricas, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, condiciones cardiovasculares, neuropatías periféricas, daño del nervio óptico y la retina, trauma en la médula espinal y trauma craneal, arterosclerosis, estenosis, cicatrización, alopecia, cánceres, tumores, metástasis, leucemias, neuropatía crónica y dolor inflamatorio, enfermedades autoinmunes, fracturas de huesos, enfermedades de los huesos

164

CLAIMS

1 Compound of the formula (I)



in which.

- n is 1 or 2,

- p is 1 or 2,

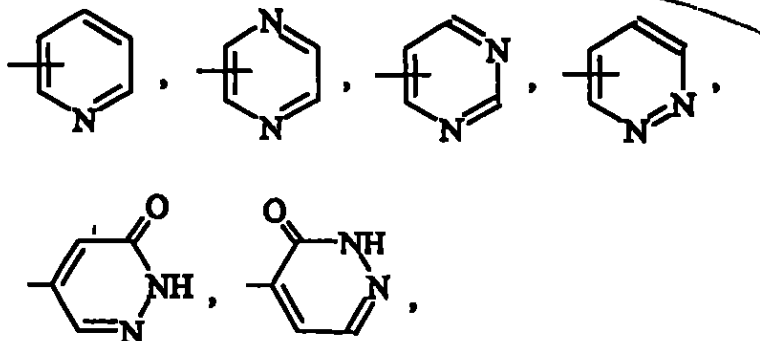
- R₁ represents a halogen atom, a trifluoromethyl radical, a (C₁-C₄)alkyl, a (C₁-C₄)alkoxy; a trifluoromethoxy radical,

- R₂ represents a hydrogen atom or a halogen atom,

- R₃ represents a hydrogen atom, a group -OR₅, a group -CH₂OR₅, a group -NR₆R₇, a group -NR₈COR₉, a group -NR₈CONR₁₀R₁₁, a group -CH₂NR₁₂R₁₃, a group -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅, a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, a group -CONR₁₆R₁₇,

- or else R₃ constitutes a double bond between the carbon atom to which it is attached and the adjacent carbon atom of the piperidine ring,

- R₄ represents an aromatic group selected from



- the said aromatic groups being unsubstituted or being mono- or disubstituted by a substituent selected independently from a halogen atom, a (C₁-C₄)alkyl, a (C₁-C₄)alkoxy; a trifluoromethyl radical,

- R₅ represents a hydrogen atom, a (C₁-C₄)alkyl, a (C₁-C₄)alkylcarbonyl,

- R₆ and R₇ represent each independently a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl,

- R₈ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl,

- R₉ represents a (C₁-C₄)alkyl or a group -(CH₂)_m-NR₆R₇.

166

- m is 1, 2 or 3,

- R₁₀ and R₁₁ represent each independently a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl,

- R₁₂ and R₁₃ represent each independently a hydrogen atom or a (C₁-C₅)alkyl,

R₁₃ may also represent a group -(CH₂)_q-OH or a group -(CH₂)_q-S-CH₃,

5 - or else R₁₂ and R₁₃, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocycle selected from aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine and morpholine,

- q is 2 or 3,

- R₁₄ and R₁₅ represent each independently a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl,

10 - R₁₆ and R₁₇ represent each independently a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl, R₁₇ may also represent a group -(CH₂)_q-NR₆R₇,

- or else R₁₆ and R₁₇, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocycle selected from azetidine, pyrrolidine, piperidine, morpholine and piperazine which is unsubstituted or substituted in position 4 by a (C₁-C₄)alkyl,

15 in the form of a base or an addition salt with an acid, or in the form of a hydrate or solvate.

2 Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that

20 - R₁ is in position 2, 3 or 4 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical, a chlorine atom, a methyl, a methoxy or a trifluoromethoxy radical and R₂ represents a hydrogen atom, or else R₁ is in position 3 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical and R₂ is in position 4 of the phenyl and represents a chlorine atom,

25 in the form of a base or an addition salt with an acid, or in the form of a hydrate or solvate

3 Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that

30 - R₃ represents a hydrogen atom, a hydroxyl, a methoxy, an (acetyloxy)methyl, a hydroxymethyl, a dimethylamino, an acetylamino, an aminomethyl, a (methylamino)methyl, a (dimethylamino)methyl, a (diethylamino)methyl, an (isopropylamino)methyl, an (N-methylisopropylamino)methyl, an (isobutylamino)methyl, an (N-methylisobutylamino)methyl, an (isopentylamino)methyl, an (N-methylisopentylamino)methyl, an aminocarbonyl, an azetidin-1-ylcarbonyl, or else R₃ constitutes a double bond between the carbon atom to which it is attached and the adjacent carbon atom of the piperidine ring,

35 in the form of a base or an addition salt with an acid, or in the form of a hydrate or solvate

166

162

- 4 Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that
- R₄ represents a 2-pyridyl, a 6-methyl-2-pyridyl, a 3-(trifluoromethyl)-2-pyridyl,
a 5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl, a 3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl, a
3-pyridyl, a 4-pyridyl, a 3,5-dichloro-4-pyridyl, a 2-pyrazinyl, a 5-chloro-2-
5 pyrazinyl, a 6-chloro-2-pyrazinyl, a 2-pyrimidinyl, a 4-(trifluoromethyl)-2-
pyrimidinyl, a 6-chloro-2-pyrimidinyl, a 4-pyrimidinyl, a 6-chloro-4-pyrimidinyl,
a 5-pyrimidinyl, a 3-pyridazinyl, a 6-chloro-3-pyridazinyl, a 4-pyridazinyl, a
3(2H)-pyridazinone-5-yl or a 3(2H)-pyridazinone-4-yl,
in the form of a base or an addition salt with an acid, or in the form of a hydrate
10 or solvate.
- 5 Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that.
- n is 1 or 2,
- p is 1 or 2,
- R₁ is in position 2, 3 or 4 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical,
15 a chlorine atom, a methyl, a methoxy or a trifluoromethoxy radical and R₂
represents a hydrogen atom, or else R₁ is in position 3 of the phenyl and
represents a trifluoromethyl radical and R₂ is in position 4 of the phenyl and
represents a chlorine atom,
- R₃ represents a hydrogen atom, a hydroxyl, a methoxy, an (acetyloxy)methyl, a
20 hydroxymethyl, a dimethylamino, an acetylamino, an aminomethyl, a
(methylamino)methyl, a (dimethylamino)methyl, a (diethylamino)methyl, an
(isopropylamino)methyl, an (N-methylisopropylamino)methyl, an
(isobutylamino)methyl, an (N-methylisobutylamino)methyl, an
(isopentylamino)methyl, an (N-methylisopentylamino)methyl, an aminocarbonyl,
25 an azetidin-1-ylcarbonyl, or else R₃ constitutes a double bond between the carbon
atom to which it is attached and the adjacent carbon atom of the piperidine ring,
- R₄ represents a 2-pyridyl, a 6-methyl-2-pyridyl, a 3-(trifluoromethyl)-2-pyridyl,
a 5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl, a 3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl, a
3-pyridyl, a 4-pyridyl, a 3,5-dichloro-4-pyridyl, a 2-pyrazinyl, a 5-chloro-2-
30 pyrazinyl, a 6-chloro-2-pyrazinyl, a 2-pyrimidinyl, a 4-(trifluoromethyl)-2-
pyrimidinyl, a 6-chloro-2-pyrimidinyl, a 4-pyrimidinyl, a 6-chloro-4-pyrimidinyl,
a 5-pyrimidinyl, a 3-pyridazinyl, a 6-chloro-3-pyridazinyl, a 4-pyridazinyl, a
3(2H)-pyridazinone-5-yl, a 3(2H)-pyridazinone-4-yl,
in the form of a base or an addition salt with an acid, or in the form of a hydrate
35 or solvate
- 6 Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that

162

- n is 1,

- p is 1,

- R₁ is in position 2, 3 or 4 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical, a chlorine atom, a methoxy or a trifluoromethoxy radical and R₂ represents a hydrogen atom, or else R₁ is in position 3 of the phenyl and represents a trifluoromethyl radical and R₂ is in position 4 of the phenyl and represents a chlorine atom,

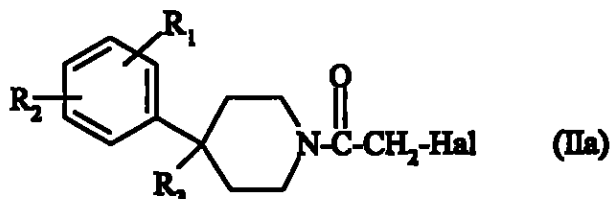
- R₃ represents a hydroxyl, a dimethylamino, an aminomethyl, a (methylamino)methyl, a (dimethylamino)methyl, a (diethylamino)methyl, an (isopropylamino)methyl, an (isobutylamino)methyl, an (isopentylamino)methyl, an (N-methylisopentylamino)methyl or an aminocarbonyl, or else R₃ constitutes a double bond between the carbon atom to which it is attached and the adjacent carbon atom of the piperidine ring,

- R₄ represents a 2-pyrazinyl, a 4-pyrimidinyl, a 3(2H)-pyridazinone-5-yl or a 5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl,

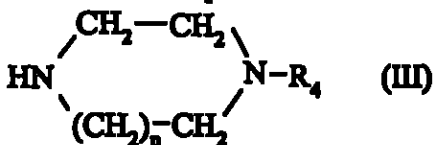
in the form of a base or an addition salt with an acid, or in the form of a hydrate or solvate.

7 Process for preparing compounds of formula (I) according to Claim 1 in which n = 1, characterized in that

a1) a compound of formula



in which R₁, R₂ and R₃ are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 and Hal represents a halogen atom, preferably chlorine or bromine, with the proviso that when R₃ contains a hydroxyl or amine function these functions may be protected, is reacted with a compound of formula



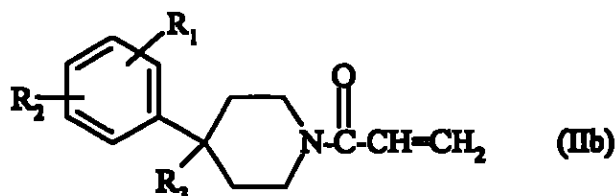
in which p and R₄ are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1,

b1) and, after deprotection of the hydroxyl or amine functions present in R₃ where appropriate, the compound of formula (I) is obtained

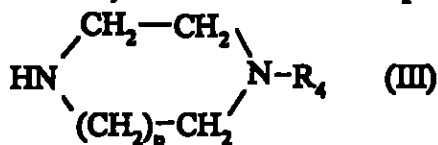
8 Process for preparing compounds of formula (I) according to Claim 1 in which n = 2, characterized in that

169

a2) a compound of formula



in which R_1 , R_2 and R_3 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, with the proviso that when R_3 contains a hydroxyl or amine function these functions may be protected, is reacted with a compound of formula

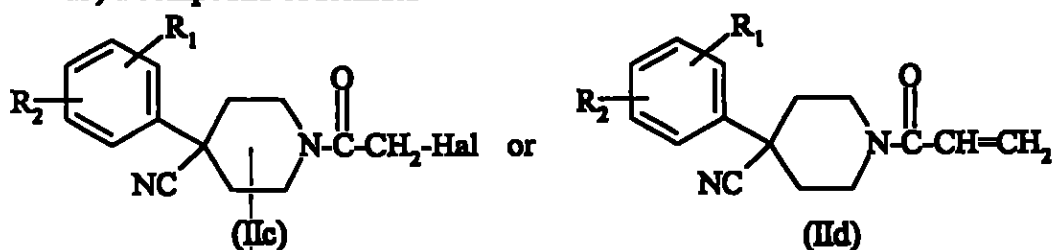


in which p and R_4 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1,

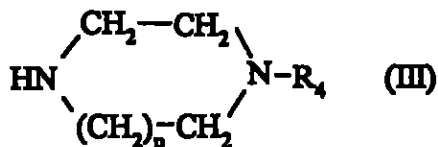
b2) and, after deprotection of the hydroxyl or amine functions present in R_3 where appropriate, the compound of formula (I) is obtained

- 9 Process for preparing compounds of formula (I) according to Claim 1 in which R_3 represents a group $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ in which R_{12} and R_{13} each represent hydrogen, characterized in that

a3) a compound of formula

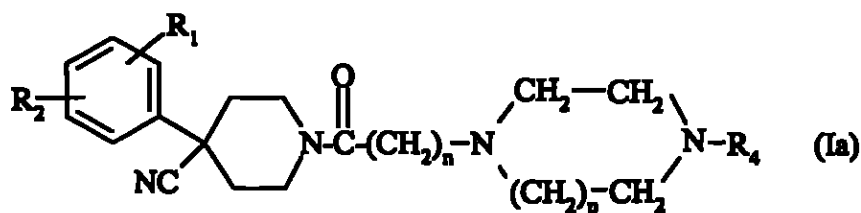


in which R_1 and R_2 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 and Hal represents a halogen atom, preferably chlorine or bromine, is reacted with a compound of formula



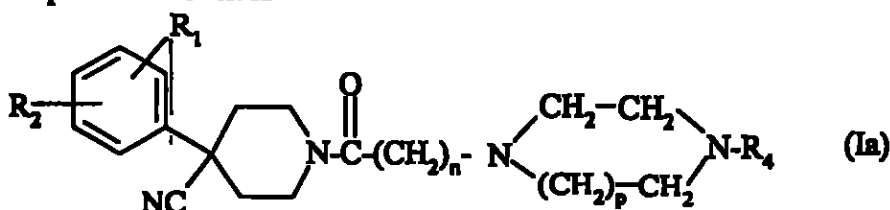
in which p and R_4 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1 to give a compound of formula

773



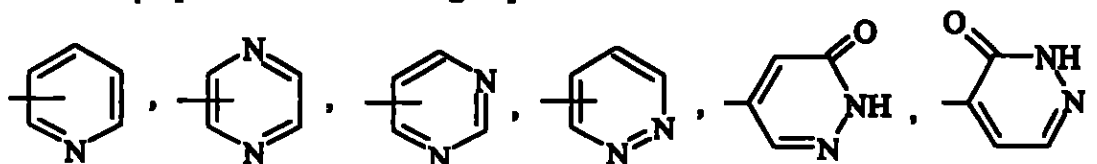
b3) the cyano group of the compound of formula (Ia) is reduced to give a compound of formula (I) according to Claim 1 in which $R_3 = \text{CH}_2\text{NH}_2$

10 Compound of formula



in which

- n is 1 or 2,
- p is 1 or 2,
- R_1 represents a halogen atom, a trifluoromethyl radical, a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy; a trifluoromethoxy radical,
- R_2 represents a hydrogen atom or a halogen atom,
- R_4 represents an aromatic group selected from



the said aromatic groups being unsubstituted or mono- or disubstituted by a substituent selected independently from a halogen atom, a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, a $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy, a trifluoromethoxy radical, in the form of a base or an addition salt with an acid, or in the form of a hydrate or solvate.

- 11 Medicament, characterized in that it comprises a compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 6, or an addition salt of this compound with a pharmaceutically acceptable acid, or else a hydrate or a solvate of the compound of formula (I)
- 12 Pharmaceutical composition, characterized in that it comprises a compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt, a hydrate or a solvate of this compound, and at least one pharmaceutically acceptable excipient

121

- 5 13 Use of a compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 6 for the preparation of a medicament intended for the prevention or treatment of central or peripheral neurodegenerative diseases, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, cardiovascular conditions, peripheral neuropathies, damage to the optic nerve and to the retina, spinal cord trauma and cranial trauma, atherosclerosis, stenoses, cicatrization, alopecia, cancers, tumours, metastases, leukaemias, chronic neuropathic and inflammatory pain, autoimmune diseases, bone fractures, bone diseases

475

172

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No PCT/FR 03/01685	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05 06 2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07 06 2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC ,
C07D471/14, C07D417/14

Solicitante

SANOFI-SYNTHELABO

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36

2 Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT)

Estos anexos constan de un total de páginas

3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems.

- I ☒ Bases del reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda
19 12.2003

Fecha de terminación de este reporte
19 02.2004

Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar
Oficina de Patentes Europea –
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Funcionario autorizado

Teléfono No +49 89 2399 -

173

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No PCT/FR 03/01685

I. Bases del Reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17)

Descripción, Páginas.

1-68 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No

1-13 como se presentaron originalmente



- 2 Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23 1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55.3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita



- 4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, páginas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70 2 (c))

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

177

REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No PCT/FR 03/01685

6 Observaciones adicionales, si son necesarias.

V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad	Sí	Rervindicaciones	1-13
	No	Rervindicaciones	
Nivel inventivo	Sí	Rervindicaciones	1-13
	No	Rervindicaciones	
Aplicabilidad industrial	Sí	Rervindicaciones	1-13
	No	Rervindicaciones	

2 Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

129

Referente Punto V

Los siguientes documentos serán utilizados durante el procedimiento

D1 FR-A-2 803 593

D2 WO 00/69829 A

Novedad

Las reivindicaciones 1-13 de la presente solicitud reemplazan las condiciones enunciadas en el artículo 33 (2) PCT, siendo nuevo el objeto de la reivindicación. Los documentos D1 y D2 no divulgan los compuestos con estructuras más similares.

Los compuestos de D1 y los compuestos de la presente solicitud difieren por la presencia de la doble unión en el núcleo piperidínico, la presencia de un grupo carbonil y la piperazina en lugar de un grupo benzotrofeno o benzofurano. El D2 revela los compuestos completamente diferentes, todos estos se basan en un esqueleto tríciclico.

Actividad Inventiva

El D1 describe los compuestos con una actividad TNF y no menciona el receptor p75. El D2, considerado como el estado de la técnica más cercana, describe los compuestos con una actividad receptora p75. Las estructuras de los compuestos de D2 difieren de la presente invención como se indica más adelante. El problema técnico es obtener los compuestos que tengan una actividad para el receptor p75. Después de la descripción y de los ejemplos, podemos suponer que todos los compuestos según la reivindicación 1 resolvieron el problema técnico indicado. El D2 no da indicaciones estructurales a la persona versada en la materia para que pudiera llegar a las mismas moléculas y resolver el problema técnico. En consecuencia, la invención no es evidente y las condiciones enunciadas en el artículo 33(3) PCT son reemplazadas.

178

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

sr
176

Expéditeur L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

PCT

Destinataire VARADY Peter SANOFI-SYNTHELABO 174 avenue de France 75013 PARIS FRANCE
--

REÇU LE 23 FEV 2004

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année)

19 02 2004

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
S 00 93 - 1 / DM

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No PCT/FR 03/01685	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05 06 2003	Date de priorité (jour/mois/année) 07 06 2002
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al		

- Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes
- Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus
- Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés

4 NOTIFICATION IMPORTANTE

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301)

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél: +49 89 2399 0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 4485	Fonctionnaire autorisé Ullrich, J Tel: +49 89 2399-8046
---	--



48C

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL
(article 36 et règle 70 du PCT)

177

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No PCT/FR 03/01685	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05 06 2003	Date de priorité (jour/mois/année) 07 06 2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D417/14, C07D417/14		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al		

1 Le présent rapport d'examen préliminaire international établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36

2 Ce RAPPORT comprend 4 feuilles y compris la présente feuille de couverture

☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70 16 et l'instruction 607 des instructions administratives du PCT)

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66 2(a)(II) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 19 12 2003	Date d'achèvement du présent rapport 19 02 2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets D-80298 Munich Tél +49 89 2399 0 Tx. 523658 epmu d Fax +49 89 2399 4485	Fonctionnaire autorisé N° de téléphone +49 89 2399- 

184

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01685

I Base du rapport

1 En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17))

Description, Pages

1-68 **telles qu'initialement déposées**

Reverendations, No.

1-13 **telles qu'initialement déposées**

2 En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante ,qui est

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23 1(b))
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48 3(b))
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55 2 ou 55 3)

3 En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie

4 Les modifications ont entraîné l'annulation

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles

5 ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70 2(c))

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

179

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° **PCT/FR 03/01685**

6 Observations complémentaires, le cas échéant

V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle, citations et explications à l'appui de cette déclaration

1 Déclaration	Nouveauté	Oui	Revendications	1-13
		Non	Revendications	
	Activité inventive	Oui	Revendications	1-13
		Non	Revendications	
	Possibilité d'application industrielle	Oui	Revendications	1-13
		Non	Revendications	

2 Citations et explications

voir feuille séparée



180

Concernant le point V

Les documents suivants seront utilisés durant la procédure

D1 FR-A-2 803 593

D2 WO 00/69829 A

Nouveauté

Les revendications 1-13 de la présente demande remplissent les conditions énoncées dans l'article 33(2) PCT, leur objet étant nouveau. Les documents D1 et D2 ne divulguent que des composés avec des structures peu similaires. Les composés de D1 et les composés de la présente demande diffèrent de par la présence de la double liaison dans le noyau pipéridinique, la présence d'un groupement carbonyle et de pipérazine au lieu d'un groupement benzothiophène ou benzofurane. D2 divulgue des composés complètement différents, ils sont tous basés sur un squelette tricyclique.

Activité inventive

D1 décrit des composés avec une activité TNF et ne mentionne pas de récepteur p75. D2, considéré comme état de la technique le plus proche, décrit des composés avec une activité pour récepteur p75. Les structures des composés de D2 diffèrent de la présente invention comme indiqué ci-dessus. Le problème technique est d'obtenir des composés ayant une activité pour récepteur p75. D'après la description et les exemples, on peut supposer que tous les composés selon la revendication 1 résolvent le problème technique posé. D2 ne donne pas d'indications structurales à l'homme du métier pour arriver aux mêmes molécules et résoudre le problème technique. Par conséquent, l'invention n'est pas évidente et les conditions énoncées dans l'article 33(3) PCT sont remplies.

184

181

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

185

182

DERIVADOS DE PIPERAZINILACILPIPERIDINA, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN TERAPEUTICA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de 1- piperazinilacilpiperidina sustituidos, de fórmula general (I) responde a la fórmula (I) en la cual n es 1 ó 2, p es 1 ó 2, R_1 representa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alquilo (C_1-C_4), un alcoxi (C_1-C_4), un radical trifluorometoxi, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-OR_5$, un grupo $-CH_2OR_5$, un grupo $-NR_6R_7$, un grupo $-NR_6COR_8$, un grupo $-NR_6CONR_{10}R_{11}$, un grupo $-CH_2NR_{12}R_{13}$, un grupo $-CH_2NR_6CONR_{14}R_{15}$, un alcoxicamónilo (C_1-C_4), un grupo $-CONR_{16}R_{17}$, ó R_3 forman un doble enlace entre el átomo de carbono al que esta unido y el átomo de carbono vecino de ciclo piperidina, R_4 representa un grupo aromático seleccionado de entre (II), siendo dichos grupos aromáticos insustituidos monosustituidos o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente entre un átomo de halógeno, un alquilo (C_1-C_4), un alcoxi (C_1-C_4), un radical trifluorometilo La invención también se refiere a un método para preparar dichos compuestos y su uso terapéutico

186

DERIVADOS DE PIPERAZINILACILPIPERIDINA, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN TERAPEUTICA

La presente invención está relacionada con derivados sustituidos de 1-piperazinilacilpipendina, su preparación y su aplicación terapéutica

Los compuestos según la presente invención exhiben afinidad para el receptor neurotrofina p75^{NTR}

Las neutotrofinas pertenecen a una familia de proteínas que poseen una estructura similar y funciones similares, e incluyen al factor de crecimiento de nervio (NGF), BDNF (Factor Neurotrófico Dervado Cerebral), neurotrofina-3 (NT-3)m neurotrofina-4/5 (NT-4/5) y neurotrofina-6 (NT-6) Los efectos biológicos de estas proteínas (supervivencia y diferenciación) son ejercidos a través de la Interacción con receptores de membrana que tienen actividad de tirosina quinasa (trk-A, trk-B y trk-C) (H THOENEN, Science, 1995, 270, 593-598, G R LEWIN and Y A BARDE, Annu Rev Neurosci, 1996, 19, 289-317, M V CHAO, J, Neurobiol, 1994, 25, 1373-1385 M BOTHELL Ç, Annu Rev Neurosci, 1995, 18, 223-253, G DECHANT and Y A BARDE, Curr Opin Neurobiol, 1997, 7, 413-418) Sin embargo, muchos estudios han mostrado e papel preponderante del receptor p75^{NTR} en la actividad de las neurotrofinas

El receptor p75^{NTR}, el receptor para todas las neurotrofinas, es una glicoproteína de transmembrana de la familia de receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) (W J FIREDMAN and L A GREENE, Exp Cell Res, 1999, 253, 131-142, J MELDOSIS et al, Trends Pharmacol Sci, 2000, 21, 242-243 Un número de funciones biológicas son atribuidas al receptor p75^{NTR}, por una parte, la modulación de la afinidad de las neurotrofinas para los receptores trk, por otra parte, en ausencia de trk, la inducción de una señal para la muerte de célula por apoptosis, que ocurre a través de homodimerización del receptor y activación de la ruta de ceramida

La apoptosis, o muerte programada de célula, es un mecanismo fisiológico para la eliminación de células en numerosos tejidos En particular, la apoptosis juega un papel preponderante en la embriogénensis,

2
184

morfogenesis y renovación de célula La apoptosis es un fenómeno controlado genéticamente que solo ocurre en un estado avanzado e irreversible de lesión celular

Muchos estudios muestran que la apoptosis ocurre en varias patologías del sistema nervioso central tales como esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, Enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y enfermedades prión. Además, la muerte neuronal a través de la apoptosis también ocurre muy temprano después de isquemia cerebral y cardíaca.

La muerte celular también es un fenómeno preponderante en la arterosclerosis, de hecho, las zonas de necrosis en las lesiones arteroscleróticas primarias en humanos son evaluadas en un 80% (M L BOCHATON-PIALAT et al, Am J Pathol, 1995, 146, 1-6, H PERLMAN, Circulation, 1997, 95, 981-987) La apoptosis también está involucrada en mecanismos que conducen a la muerte celular que sigue la isquemia cardíaca-reperfusión (H YAOITA et al, Cardiovasc. Res, 2000, 45, 630-641)

Varios estudios muestran que la señal pro-apoptótica dependiente de p75^{NTR} se observa en diferentes tipos de células incluyendo células neuronales, oligodendrocitos, células de Schwann y también células hepáticas, cardíacas y de músculos blandos (J M FRADE et al, Nature, 1996, 383, 166-168, P LADSACCIA-BONNEFIL et al, Nature, 1996, 383, 716-719, M, SOILU-HANNINEN et al, 1999, 19, 4828-4838, N TRIM et al, Am J Pathol, 2000, 156, 1236-1243, S Y WANG et al, Am J Pathol, 2000, 157, 1247-1258) Más aun, un número de experimentos realizados en vivo muestran un aumento en la expresión de p75^{NTR} que sigue la isquemia en regiones del cerebro y del corazón en las cuales se registra apoptosis masiva. Por lo tanto, estos resultados sugieren que p75^{NTR} pueden jugar un papel preponderante en los mecanismos que conducen a la muerte neuronal a través de apoptosis post isquemia (P P ROUX et al, J Neurosci, 1999, 19, 6887-6896, J A. PARK et al, J Neurosci, 2000, 20, 9096-9103)

El receptor p75^{NTR} está descrito como un objetivo celular para el péptido prión (V DELLA-BIANCA et al, J Biol Chem, 2001, in press) y

para el péptido β -amiloide (S RABIZADEH et al , Proc. Natl Acad Sci USA, 1994, 91, 10703-10706) y de esta forma estaría involucrado en el fenómeno apoptótico inducido por estos compuestos. Estos resultados soportan la hipótesis según la cual $p75^{NTR}$ jugaría un papel importante en la muerte neuronal inducida por la proteína prion infecciosa (encefalopatía espongiforme transmisible) o por la proteína beta-amiloide (enfermedad de Alzheimer).

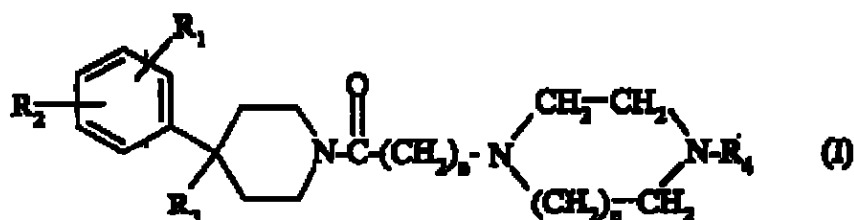
Estudios recientes sugieren que el receptor $p75^{NTR}$ también podrían jugar un papel importante en la regeneración axonal, mediante su función como co-receptor para el receptor Nogo (WONG et al , Nature Neurosci , 2002, 5, 1302-1308, Kerracher and Winton, Neuron, 2002, 36, 345-348). De hecho, varias proteínas asociadas con mielina (glicoproteína asociada con mielina, MAG, Nogo-A y glicoproteína mielina oligodendrocito OMgp) inhiben la regeneración del nervio en el nivel central durante el trauma medular o craneal. Estas proteínas están localizadas en la membrana de los oligodendrocitos directamente adyacentes al axón, e inhibe el crecimiento neuronal mediante el ligamiento con una alta afinidad al receptor Nogo localizado en la membrana axonal. El receptor $p75^{NTR}$ está asociado con el receptor Nogo y está involucrado en la señalización de los efectos inhibidores de estas proteínas mielinas con relación al crecimiento axonal. Como resultado, el receptor $p75^{NTR}$ juega un papel importante en la regulación de la plasticidad neuronal y en las interacciones neuroglia, y representa un objetivo terapéutico de la elección para promover la regeneración del nervio.

A nivel periférico, estudios recientes muestran un aumento en la expresión de $p75^{NTR}$ y de neurotrofinas y una apoptosis activa en las lesiones ateroscleróticas. Adicionalmente, también se registra un efecto pro-angiogénico y vasodilatador de NFG. Finalmente, una nueva forma de $p75^{NTR}$, que está truncada en la parte extracelular ha sido identificada, así como su papel importante en la vasculogénesis establecida (D VON SHACK et al , Nature Neuroscience, 2001, 4, 977-978). Todos estos datos recientes sugieren que $p75^{NTR}$ en su forma entera o truncada podría también jugar un papel preponderante en patologías vasculares.

Se conocen un numero de compuestos que interactuan con el sistema $\text{trk}/\text{NGF}/\text{p75}^{\text{NTR}}$ o poseen una actividad del tipo NFG. Así, la solicitud de patente WO 00/59893 describe derivados sustituidos de pirimidina que demuestran una actividad del tipo NGF y/o que aumenta la actividad de NGF en las células PC12. Las solicitudes de patente WO 00/69828 y WO 00/69829 describen compuestos policíclicos que inhiben el ligamiento de NGF al receptor p75^{NTR} en células que no expresan el receptor trk . La solicitud WO 94/11373 describe derivados de pindazoquinazolona que se ligan al receptor de neurotrofina p75^{NTR} . La solicitud WO 94/22866 describe derivados de pirazoloquinazolona que se ligan específicamente a NGF con el fin de evitar su unión al receptor p75^{NTR} , pero le permiten interactuar con el receptor trk . La solicitud WO 01/49684 describe derivados sustituidos de tetrahidropindina que poseen actividad vis-à-vis la modulación de TNF-alfa.

Ahora se han encontrado nuevos derivados de 1-piperazinilacilpiperidina que exhiben afinidad para el receptor p75^{NTR} .

La presente invención provee compuestos de formula (I)

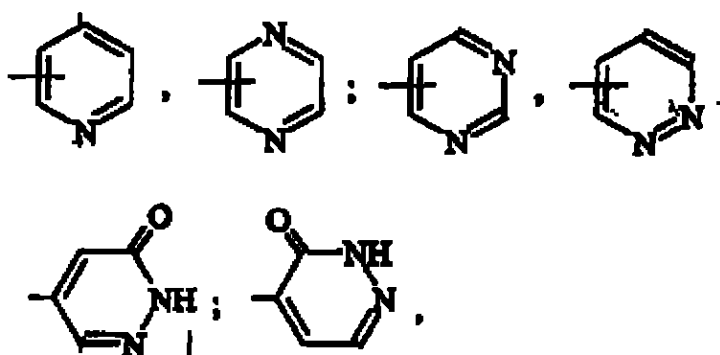


En la cual

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R_1 representa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), un alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), un radical trifluorometoxi,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{OR}_5$, un grupo $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_7$, un grupo $-\text{NR}_6\text{COR}_8$, un grupo $-\text{NR}_6\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, un grupo alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) carbonilo, un grupo

-CONR₁₆R₁₇,

- o sino R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,
- R₄ representa un grupo aromático seleccionado de



- estando dichos grupos aromáticos no sustituidos, o estando mono- o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometilo,
- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₄), un alquilo(C₁-C₄)carbonilo,
- R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₈ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₉ representa un alquilo(C₁-C₄) o un grupo -(CH₂)_m-NR₆R₇,
- m es 1, 2 o 3,
- R₁₀ y R₁₁ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),

- R_{12} y R_{13} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6), R_{13} también puede representar un grupo $-(CH_2)_q-OH$ o un grupo $-(CH_2)_q-S-CH_3$,
- o sino R_{12} y R_{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un heterociclo seleccionado de azindina, acetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina,
- q es 2 o 3,
- R_{14} y R_{15} representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un alquilo (C_1-C_4),
- R_{16} y R_{17} representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un alquilo (C_1-C_4), R_{17} puede también representar un grupo $-(CH_2)_q-NR_6R_7$,
- o sino R_{16} y R_{17} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituir un heterociclo seleccionado de acetidina, pirrolidina, morfolina y piperazina, que está no sustituida o sustituida en la posición 4 por un alquilo (C_1-C_4)

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

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, aunque las sales de otros ácidos útiles para la purificación o aislamiento de compuestos de fórmula (I) también forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o solvatos, específicamente en forma de asociaciones o combinaciones con una o más moléculas de agua o con un solvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

Un átomo de halógeno es un átomo de Bromo, cloro, fluor o yodo.

Alquilo(C₁-C₄) o alquilo(C₁-C₅) respectivamente es un radical alquilo lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono o uno a cinco átomos de carbono, respectivamente, tales como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo o *terc*-pentilo,

Alcoxi(C₁-C₄) es un radical alcoxi lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi

Entre los compuestos de formula (I) proveídos por la invencion se puede hacer mención de los compuestos prefendos que están definidos de la siguiente forma

- R₁ está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metilo, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R₂ representa un átomo de hidrógeno, o sino R₁ está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R₂ está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro,
- y/o R₃ representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un metoxi, un (acetoxi)metilo, un hidroximetilo, un dimetilamino, un acetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (N-metil-isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (N-metil-isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, un aminocarbonilo, un acetidin-1-ilcarbonilo, o sino R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,
- y/o R₄ representa un 2-pindilo, un 6-metil-2-pindilo, un 3-(trifluorometil)-2-pindilo, un 5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-pindilo, un 4-pindilo, un 3,5-dicloro-4-pindilo, un 2-pirazinilo, un 5-cloro-2-pirazinilo, un 6-cloro-2-pirazinilo, un 2-pirimidinilo, un 4-(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un 6-cloro-2-

pirimidinilo, un 4-pirimidinilo, un 6-cloro-4-pirimidinilo, un 5-pirimidinilo, un 3-pindazinilo, un 6-cloro-3-pindazinilo, un 4-pindazinilo, un 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 3(2H)-pindazinon-4-ilo

Se da preferencia particular a los compuestos de formula (I) en donde

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R₁ está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metilo, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R₂ representa un átomo de hidrogeno, o sino R₁ está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R₂ está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un metoxi, un (acetoxi)metilo, un hidroximetilo, un dimetilamino, un acetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (N-metil-isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (N-metil-isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, un aminocarbonilo, un acetidin-1-ilcarbonilo, o sino R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,
- R₄ representa un 2-pindilo, un 6-metil-2-pindilo, un 3-(trifluorometil)-2-pindilo, un 5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-pindilo, un 4-pindilo, un 3,5-dicloro-4-pindilo, un 2-pirazinilo, un 5-cloro-2-pirazinilo, un 6-cloro-2-pirazinilo, un 2-pirimidinilo, un 4-(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un 6-cloro-2-pirimidinilo, un 4-pirimidinilo, un 6-cloro-4-pirimidinilo, un 5-pirimidinilo, un 3-pindazinilo, un 6-cloro-3-pindazinilo, un 4-pindazinilo, un 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 3(2H)-pindazinon-4-ilo

En forma de una base o sal de adición con un ácido, y también en la forma de un hidrato o solvato

Se da más preferencia a los compuestos de formula (I) en donde

- n es 1,
- p es 1,
- R₁ está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R₂ representa un átomo de hidrógeno, o sino R₁ está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R₂ está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro,
- R₃ representa un hidroxilo, un dimetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, o un aminocarbonilo, o sino R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,
- R₄ representa un 2-pirazinilo, un 4-pirimidinilo, 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 5-(trifluorometil)-2-pindilo,

En forma de una base o sal de adición con un ácido, y también en la forma de un hidrato o solvato

Entre los compuestos de la formula (I) proveídos por la invención se puede hacer mención particular de los siguientes compuestos

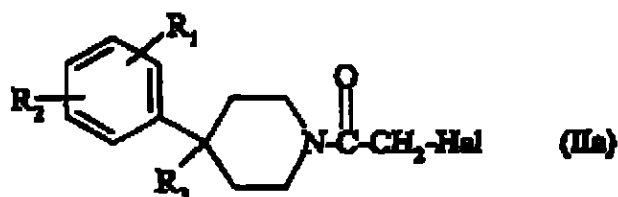
- 1-[4-(aminometil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 5-[4-[2-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-oxoetil]-1-piperazinil]-3(2H)-pindazinona,
- 1-[4-hidroxi-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 2-[4-(4-pirimidinil)-1-piperazinil]-1-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-pindil]-1-etanona,
- 2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-[4[2-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-pindil]-1-etanona,

- 1-[2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]acetil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarboxamida,
- 1-[4-(dimetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-(dimetilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-(4-clorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-pindil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-pindil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-pindil]-2-[4-[5-(trifluorometil)-2-pindil]-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-[(metilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-[(dietilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-[(isopropilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-[(isobutilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-[(isopentilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-[(N-metilisopentilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,
- 1-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona,

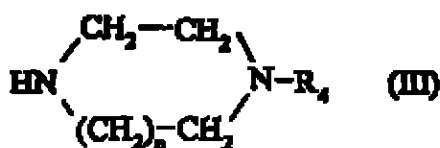
en la forma de una base o sal de adición de un ácido, y también en la forma de un hidrato o solvato

En otro de sus aspectos, la presente invención provee un proceso para preparar compuestos de formula (I) en el cual n=1, caracterizado en que

a1) un compuesto de formula



En la cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definio para un compuesto de formula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, con la condición que cuando R_3 contiene una función hidroxilo o amina, estas funciones pueden estar protegidas, reacciona con un compuesto de formula



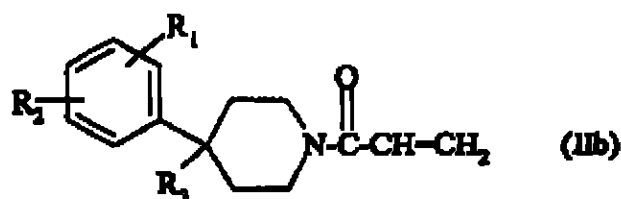
En el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I),

b1) y, después de la desprotección de las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 cuando es apropiado, se obtiene un compuesto de formula (I)

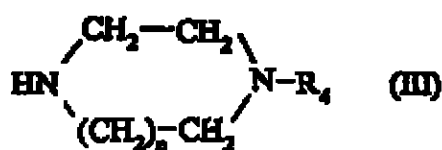
Cuando es apropiado, el compuesto de formula (I) es convertido en una de sus sales de adición de ácido, con un ácido

En otro de sus aspectos, la presente invención provee un proceso para preparar compuestos de formula (I), en donde $n=2$, caracterizado en que

a2) un compuesto de formula



En el cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de formula (I), con la condición que cuando R_3 contiene una función hidroxilo o amina, estas funciones pueden estar protegidas, reacciona con un compuesto de formula



en la cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I),

b2) y, después de la desprotección de las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 cuando es apropiado, se obtiene un compuesto de formula (I)

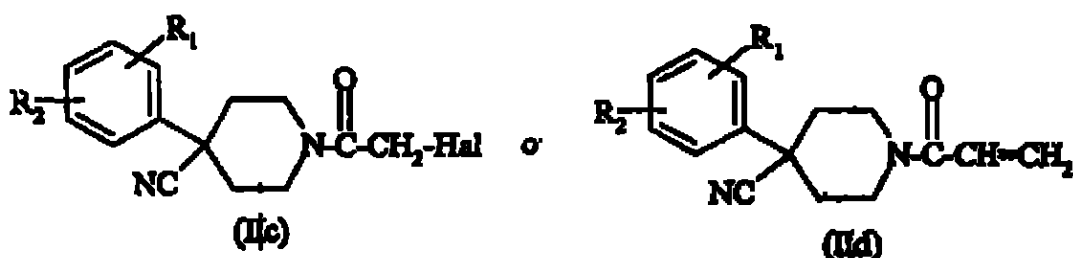
Cuando es apropiado, el compuesto de formula (I) es convertido en una de sus sales de adición de ácido, con un ácido

En el paso a1) o a2), cuando un compuesto de formula (IIa) o (IIb) reacciona con un compuesto de formula (III), la reacción se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, o de carbonatos o bicarbonatos de metales de álcali tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio, y en ausencia o presencia de un yoduro de metal de álcali como yoduro de potasio o yoduro de sodio. La reacción se lleva a cabo en un solvente como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tolueno o propan-2-ol, y a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

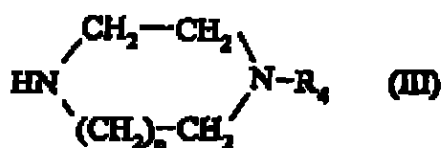
Cuando es apropiado, en el paso b1) o en el paso b2), las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 son desprotegidas segun los metodos convencionales bien conocidos por el experto en la técnica.

En una version del proceso y cuando R_3 representa un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, en el cual R_{12} y R_{13} representan hidrógeno

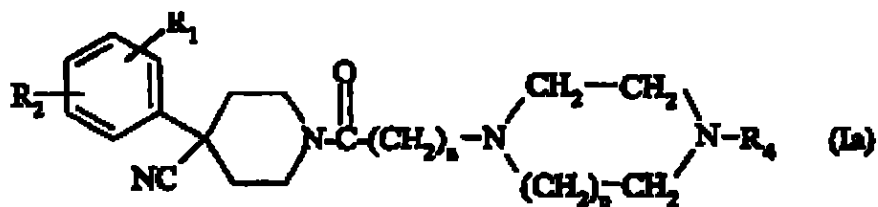
a3) un compuesto de formula



En el cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de formula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, reacciona con un compuesto de formula



En el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I), para dar un compuesto de formula



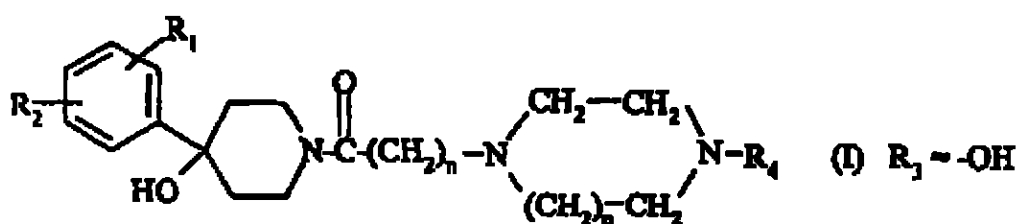
b3) El grupo ciano del compuesto de formula (Ia) es reducido para dar un compuesto de formula (I) en el cual $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{NH}_2$

Cuando es apropiado, el compuesto de formula (I) es convertido en una de sus sales de adición de ácido, con un ácido

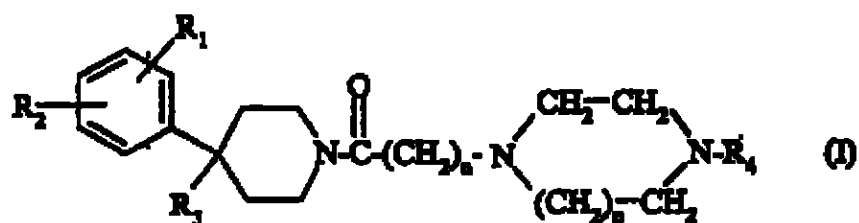
En el paso a3) la reacción entre el compuesto de formula (Iic) o (IId) y el compuesto de formula (III) se realiza como se describió antes en el paso a1) o a2) del proceso según la invención

En el paso b3) la reducción del grupo ciano del compuesto de formula (Ia) se realiza según métodos convencionales. Así, por ejemplo, la reducción se realiza mediante hidrogenación de un catalizador con níquel Raney® o rodio sobre alumina, y en presencia o ausencia de amoníaco en un solvente como metanol, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, o una mezcla de estos solventes y a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C

En una versión del proceso y cuando R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina, un compuesto de formula



En la cual R₁, R₂, n, p y R₄ son como se definió para un compuesto de formula (I), es deshidratado para dar un compuesto de formula



Cuando es apropiado, el compuesto de formula (I) es convertido en una de sus sales de adición de ácido, con un ácido

15 197

La deshidratación se realiza usando por ejemplo, una mezcla de ácido acético/ácido clorhídrico o una mezcla de ácido acético/ácido sulfónico a una temperatura entre la temperatura ambiente y 140°C. La reacción también se puede realizar usando ácido p-toluensulfónico, en un solvente como tolueno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Un compuesto de fórmula (I) en el cual R_3 representa un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, en el cual $R_{12} = \text{H}$ y $R_{13} = \text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_5)$ también se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en el cual $R_3 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ con un haluro de alquilo($\text{C}_1\text{-C}_5$) en presencia de una base como carbonato de metal de álcali, como carbonato de potasio, en un solvente como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Una reacción idéntica se usa para preparar los compuestos de fórmula (I) en los cuales R_{12} y R_{13} representan el alquilo($\text{C}_1\text{-C}_5$) igual o diferente.

Un compuesto de fórmula (I) en el cual R_3 representa un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, en el cual $R_{12} = \text{H}$ o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_5$) y $R_{13} = \text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_5)$, un grupo $-(\text{CH}_2)_q\text{-S-CH}_3$ respectivamente, también se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en el cual $R_3 = -\text{CH}_2\text{NR}_{12}$ con formaldehído o con un aldehído de fórmula $\text{OHC-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$, $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_{q-1}\text{-OH}$ o $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_{q-1}\text{-S-CH}_3$ respectivamente, o con una cetona correspondiente, en presencia de un agente reductor como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, y en presencia de un ácido como ácido acético en un solvente como diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (I) en el cual R_3 representa un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, en el cual R_{12} y R_{13} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituye azindina, también se puede preparar ciclizando un intermediano correspondiente en el cual R_3 representa un grupo $-\text{CH}_2\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ en presencia de una base como carbonato de metal de álcali, como carbonato de potasio en presencia de un yoduro de metal de álcali, como yoduro de potasio en un solvente como acetonitrilo y a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, el intermediano correspondiente se prepara mediante la reacción

201

18
198

de un compuesto de formula (I) en el cual $R_3 = -CH_2NH_2$ con cloroacetaldehído por el método descrito anteriormente

Un compuesto de formula (I) en el cual R_3 representa un grupo $-CH_2NR_{12}R_{13}$, en el cual R_{12} y R_{13} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituye azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina, respectivamente, también se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (I) en la cual $R_3 = -CH_2NH_2$, con un compuesto de formula $Hal-(CH_2)_3-Hal$, $Hal-(CH_2)_4-Hal$, $Hal-(CH_2)_5-Hal$, o $Hal-CH_2-O-CH_2CH_2-Hal$ respectivamente, en la cual Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, en presencia de una base como carbonato de metal de álcali como carbonato de potasio en presencia de un yoduro de metal de álcali, como yoduro de potasio en un solvente como acetonitrilo, etilen glicol o una mezcla de estos solventes, y a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente

Un compuesto de formula (I) en el cual R_3 representa un grupo $-CH_2NR_8CONR_{14}R_{15}$, en el cual $R_8 = R_{14} = R_{15} = H$, también se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (I) en el cual $R_3 = -CH_2NH_2$, con trimetilsilil isocianato, en un solvente como diclorometano a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, seguido de la hidrólisis en un medio ácido

Un compuesto de formula (I) en el cual R_3 representa un grupo $-CONR_{16}R_{17}$, también se puede preparar mediante la reacción de un intermediano en el cual R_3 represente un carboxilo, con un compuesto de formula $HNR_{16}R_{17}$ mediante métodos convencionales de acoplamiento de péptido, el intermediano correspondiente se prepara mediante métodos convencionales por tratamiento de ácido o base de un compuesto de formula (I), en el cual R_3 representa un alcoxi(C_1-C_4)carbonilo, o mediante la reacción de un compuesto de formula (Ia) con una base fuerte como hidróxido de metal de álcali, como hidróxido de potasio, en un solvente como tolueno o etilen glicol a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente

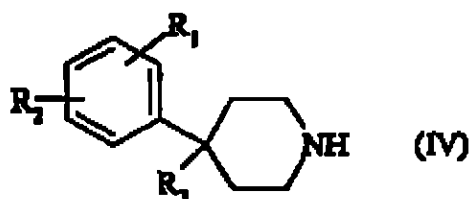
Un compuesto de formula (I) en el cual R_3 representa un grupo $-NR_6COR_9$, en el cual $R_9 = -(CH_2)_m-NR_6R_7$ también se puede preparar mediante la reacción de un intermediario correspondiente en el cual R_3 representa un grupo $-NR_6CO(CH_2)_m-Hal$, y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, con un exceso de un compuesto de formula HNR_6R_7 en un solvente como diclorometano o etanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, el intermediario correspondiente se prepara mediante la reacción de un compuesto de formula (I) en el cual $R_3 = -NHR_6$ con un compuesto de formula $Hal-CO-(CH_2)_m-Hal$, en el cual Hal representa un átomo de halógeno preferiblemente cloro o bromo, en presencia de una base como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en un solvente como diclorometano, y a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente

Un compuesto de formula (I) en el cual R_3 representa un grupo $-CH_2OR_5$, en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno, también se puede preparar mediante el tratamiento de ácido o base de un compuesto de formula (I), en el cual R_3 representa un grupo $-CH_2OR_5$, en el cual R_5 representa un alcoxi(C₁-C₄)carbonilo

Los compuestos de formula (I) obtenidos así pueden ser posteriormente separados del medio de reacción y purificados mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante cristalización o cromatografía

Los compuestos de formula (I) obtenidos así son aislados en forma de base libre o una sal, mediante técnicas convencionales

Los compuestos de formula (IIa) son preparados mediante la reacción de un derivado de piperidina de formula



1/3
200

En la cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de formula (I), con un compuesto de formula



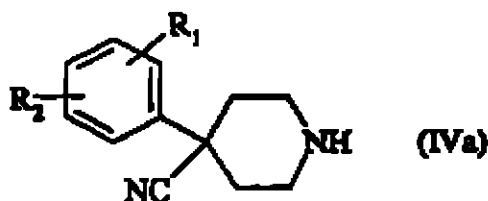
En la cual Hal y Hal' representan independientemente un átomo de halogeno, preferiblemente cloro o bromo. La reacción se realiza en presencia de una base como trietilamina, N,N-disopropiletilamina o N-metilmorfolina en un solvente como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de estos solventes, y a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente

Los compuestos de formula (IIb) se preparan mediante la reacción de un compuesto de formula (IV) con un compuesto de formula



En la cual Hal y Hal' son como se definió anteriormente, a las condiciones de operacion mencionadas antes

Igualmente, los compuestos de formula (IIc) o (IId) respectivamente, son preparados mediante la reacción de un compuesto de formula



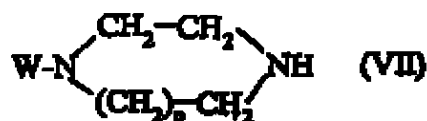
En la cual R_1 y R_2 son como se definió para un compuesto de formula (I), con un compuesto de formula (V) o (VI) respectivamente, según las mismas condiciones de operación anteriores

204

Los compuestos de formula (V) o (VI) están disponibles comercialmente, son conocidos o son preparados mediante metodos conocidos

Los compuestos de formula (III) están disponibles comercialmente o son preparados mediante métodos convencionales como los descritos en J Org Chem , 1953, 18, 1484-1488, J Med Chem , 1978, 21, (6), 536-542, Chem Pharm Bull , 1991, 39, (9), 2288-2300, Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620 o en WO 97/28129

Por ejemplo, un compuesto de formula (III) se prepara mediante la reacción de un compuesto de formula



En la cual p es como se definió para un compuesto de formula (I) y W representa hidrógeno un grupo protector de N, con un compuesto de formula



En la cual R₄ es como se definió para un compuesto de formula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo

La reacción se realiza en presencia o ausencia de una base, en un solvente inerte como etanol, propan-2-ol, n-butanol, acetonitrilo o tolueno, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente. Cuando se usa una base, esta es seleccionada de bases orgánicas como diisopropietilamina o de carbonatos de metal de álcali tales como carbonato de sodio o potasio. En ausencia de una base, la reacción se realiza usando un exceso del compuesto de formula (VII). La reacción también se puede llevar a cabo sin solvente, mediante el calentamiento de la mezcla de compuestos (VII) y (VIII) a temperaturas del orden de 140°C a 180°C

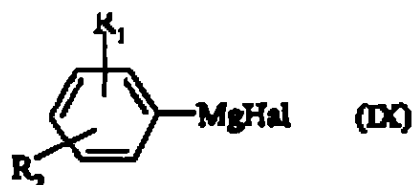
Cuando es apropiado, cuando W representa un grupo protector de N, este es eliminado mediante métodos convencionales para dar los compuestos esperados de formula (III)

Los compuestos de formula (VII) o de formula (VIII) son conocidos o son preparados mediante métodos conocidos

Los compuestos de formula (IV) están disponibles comercialmente, son conocidos o son preparados mediante métodos conocidos como los descritos en EP-0 474 581, EP-0 673 928 o WO 96/23787

Los compuestos de formula (IV) son preparados generalmente en una forma en que ellos son protegidos sobre el átomo de nitrógeno de la piperidina, después de un paso de desprotección, se obtienen los compuestos de formula (IV) en si

En particular, un compuesto de formula (IV) en la cual R_3 representa un grupo $-OR_5$, en el cual $R_5 = H$, es preparado mediante la reacción de un derivado de organomagnesio de formula



En la cual R_1 y R_2 son como se definió para un compuesto de formula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, con 1-bencil-4-piperidinona en un solvente como dietil éter o tetrahidrofurano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y temperatura de reflujo del solvente

Los derivados de organomagnesio de formula (IX) son preparados mediante métodos convencionales bien conocidos por el experto en la técnica, a partir de los derivados halogenados correspondientes

De los compuestos de formula (IV) en la cual $R_3 = -OH$, los compuestos de formula (IV) en la cual $R_3 = -OR_5$, en la cual R_5 representa un

alquilo(C₁-C₄) o un alquil(C₁-C₄)carbonilo, respectivamente, son preparados por una reacción de alquilación o acilación, respectivamente, mediante métodos que son conocidos por el experto en la técnica

Los compuestos de formula (IV) en los cuales $R_3 = -OH$ y que portan un grupo protector sobre el átomo de nitrógeno de la piperidina se puede someter a una reacción de Ritter mediante la acción de acetoinilo en un medio ácido con el fin de preparar los compuestos de formula (IV) en los cuales $R_3 = -NHCOCH_3$ mediante el método descrito en EP-0 474 561 La hidrólisis en un medio ácido fuerte se usa luego para preparar los compuestos de formula (IV) en los cuales $R_3 = -NR_6R_7$, en donde $R_6 = R_7 = H$ Los métodos descritos en EP-0 673 928 o WO 96/23787 se usan para preparar los compuestos de formula (IV) en donde $R_3 = -NR_6R_7$, en donde R_6 y/o R_7 representan un alquilo(C₁-C₄)

Los compuestos de formula (IV) en los cuales $R_3 = -NR_9COR_9$, en donde R_9 es un alquilo(C₁-C₄), o sino $R_3 = -NR_9CONR_{10}R_{11}$, o sino $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, en donde R_{12} y R_{13} representan cada uno independientemente un hidrogeno o un alquilo(C₁-C₄), o sino $R_3 = -CH_2NR_9CONR_{14}R_{15}$, o sino $R_3 =$ alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, o sino $R_3 = -CONR_{16}R_{17}$, son preparados mediante los métodos descritos en WO 96/23787

Un compuesto de formula (IV) en el cual $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, en donde $R_{12} = R_{13} = H$, se prepara a partir del compuesto de formula (IVa) mediante el método descrito anteriormente para un compuesto de formula (I)

Un compuesto de formula (IV) en el cual $R_3 = -NR_9COR_9$, en donde $R_9 = -(CH_2)_mNR_6R_7$ se prepara mediante el método descrito anteriormente para un compuesto de formula (I)

Un compuesto de formula (IV) en el cual $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, en donde $R_{12} = H$ o alquilo(C₁-C₅) y $R_{13} =$ alquilo(C₁-C₅), un grupo $-(CH_2)_q-OH$ o un grupo $-(CH_2)_q-S-CH_3$, se prepara mediante el método descrito anteriormente para un compuesto de formula (I)

Un compuesto de formula (IV) en el cual $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, en donde $R_{12} = H$ y $R_{13} = -CH_3$ también se prepara mediante la reducción de un

intermediano correspondiente en el cual $R_3 = -CH_2NHCHO$, usando un agente reductor como hidruro de litio aluminio en un solvente como eter o tetrahidrofurano a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. El intermediano correspondiente se prepara mediante la reacción de un compuesto de formula (IV) en el cual $R_3 = -CH_2NH_2$ con formato de etilo a una temperatura entre la temperatura ambiente y $60^\circ C$.

Un compuesto de formula (IV) en el cual $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$, en el cual R_{12} y R_{13} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituye azindina, azetidina, pirrolidina, piperidina o morfolina, se prepara mediante los métodos descritos anteriormente para un compuesto de formula (I).

Un compuesto de formula (IV) en el cual $R_3 = -CONR_{16}R_{17}$, en el cual $R_{16} = R_{17} = H$ también se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (IVa), protegido sobre el átomo de nitrógeno de la piperidina, con peróxido de hidrógeno en presencia de una base fuerte como un hidróxido de metal de álcali, como hidróxido de sodio, y un catalizador de transferencia de fase como sal de amonio cuaternaria sustituida, cloruro de trimetilamonio por ejemplo, en un solvente como tolueno en una mezcla con agua, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de formula (IVa) son preparados mediante métodos conocidos tales como los descritos en Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9, 3273-3276 y en J Med Chem, 1999, 42(23), 4778-4793.

De los compuestos de formula (IV) en la cual $R_3 = -CH_2OH$, los compuestos de formula (IV) en donde $R_3 = -CH_2OR_5$, en la cual R_5 representa un alquilo(C_1-C_4) o un alquil(C_1-C_4)carbonilo, respectivamente, son preparados por una reacción de alquilación o acilación, respectivamente, mediante métodos que son conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de formula (IV) en la cual $R_3 = -CH_2OR_5$, en la cual R_5 representa un átomo de hidrógeno, son preparados mediante la reducción de un compuesto de formula (IV) en el cual R_3 representa un metoxycarbonilo, mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

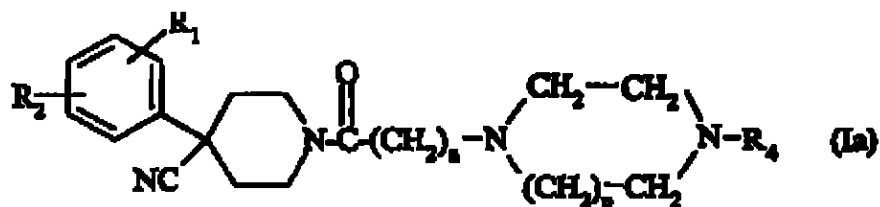
Los compuestos de formula (IV) en la cual R_3 representa un alcoxi(C_1 - C_4)carbonilo, son preparados mediante reacción de esterificación de un intermediano correspondiente en el cual R_3 representa un carboxilo, mediante métodos que son conocidos por el experto en la técnica, el intermediano correspondiente se prepara mediante la reacción de un compuesto de formula (Via) con una base fuerte como un hidróxido de metal de álcali, como hidróxido de potasio, en un solvente como tolueno o etilenglico, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente

Durante cualquiera de los pasos de preparación de los compuestos de formula (I), o de los intermedianos de formula (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (III) o (IV), puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos funcionales sensibles o reactivos, tales como los grupos amina, hidroxilo o carbonilo, que están presentes sobre cualquiera de las moléculas involucradas. Esta protección se puede realizar usando los grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, J W F McOmie, Ed., Plenum Press, 1973, en Protective Groups in Organic Synthesis, T W Greene and P G M Wuts, Ed., John Wiley & Sons, 1991 o en Protecting Groups, Kocienski P J, 1994, Georg Thieme Verlag. Los grupos protectores pueden ser eliminados en un paso posterior adecuado, usando los métodos que son conocidos por el experto en la técnica, y que no están en detrimento del resto de la molécula en cuestión.

Los grupos no protectores de N usados cuando era apropiado, son grupos convencionales protectores de N que son bien conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, fluorenilmetoxycarbonilo, bencilo, benzhidnildeno o bencloxicarbonilo.

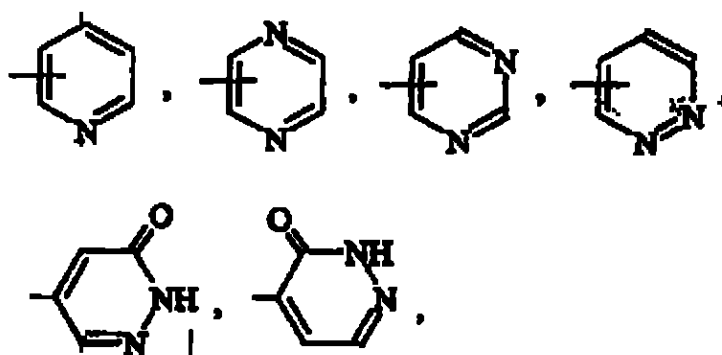
La invención, en otro de sus aspectos, provee además los compuestos de formula (Ia). Estos compuestos son útiles como intermedianos de síntesis para los compuestos de formula (I).

En consecuencia, en otro de sus aspectos, la invención provee compuestos de formula



En la cual

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R₁ representa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alquilo(C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometoxi,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R₄ representa un grupo aromático seleccionado de



estando dichos grupos aromáticos no sustituidos, o estando mono- o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometilo,

en forma de una base o sal de adición con un ácido, y en forma de un hidrato o solvato

Los siguientes ejemplos describen la preparación de ciertos compuestos segun la presente invención. Estos ejemplos no son limitantes y solamente ilustran la presente invención. Los numeros de compuestos ejemplarizados se refieren a los dados en la Tabla 1 siguiente, que ilustra las estructuras quimicas y las propiedades físicas de algunos compuestos segun la invención

Las siguientes abreviaturas se usan en la preparacion y en los ejemplos

éter dietil eter

iso éter diisopropil éter

DMSO dimetil sulfóxido

DMF N,N-dimetilformamida

THF tetrahidrofurano

DCM diclorometano

AcOEt acetato de etilo

DIPEA diisopropiletilamina

TFA ácido trifluoroacético

BOP benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato

PyBOP benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato

Éter clorhídrico 2N solución 2N de ácido clorhídrico en dietil éter

p f punto de fusion

AT temperatura ambiente

p e punto de ebullicion

HPLC cromatografía líquida de alto desempeño

Silica H silica gel 60H vendida por Merck (Darmstadt)

Solución amortiguadora de pH = 2 solución de 16.66 g de KHSO₄ y 32.2 g de K₂SO₄ en un litro de agua

Los espectros de resonancia magnética de protón (¹H NMR) están registrados a 200 MHz en DMSO-d₆, usando el pico de DMSO-d₆ como referencia. Los cambios químicos δ están expresados como sigue: s simple, bs ancho simple, d doblete, sd doblete dividido, t triplete, q cuadruplete, com nores complejo no resuelto, mt multiplete.

Los espectros de NMR confirman las estructuras de los compuestos.

Los compuestos segun la invención fueron analizados mediante acoplamiento de LC/UV/MS (cromatografía líquida/ detección de UV/ espectrometría de masas).

Para los compuestos, se hace un chequeo que sus espectros de masa como fueron obtenidos en el modo de electrospray positivo (ESI+) sean compatibles con la masa molar calculada

Los espectros de masas de los compuestos segun la invención tienen generalmente su pico base en el ión molecular MH^+

PREPARACIONES

1 Preparaciones de compuestos de formulas (IV) y (IVa)

Preparacion 1 1

Clorhidrato de [4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinol
(IV), HCl $R_1 = 3-CF_3$, $R_2 = H$, $R_3 = -OH$

A) Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinol

Una mezcla de 180 g de magnesio en 2670 ml de THF se calentó a 30°C y se mezcló con 33 ml de una solución de 1670 g de 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno en 1330 ml de THF, y luego, lentamente, con el resto de la solución en forma que se llega aproximadamente, y se mantiene posteriormente a reflujo del THF, y se deja a reflujo con agitación por 2 horas. Posteriormente, una solución de 1000 g de 1-bencil-4-pipendinona en 3200 ml de THF se agrega lentamente, y la mezcla se calienta a reflujo por 2 horas. Después de enfriamiento hasta AT, la mezcla de reacción es introducida durante 30 minutos en una solución de 1870 g de cloruro de amonio en 6700 ml de agua, y la mezcla se deja en agitación a 20-25°C por 2 horas. Después de la decantación, la fase orgánica es lavada con 5330 ml de agua y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es recuperado en 5330 ml de éter, se adiciona una solución de 210 g de gas de HCl en 800 ml de propan-2-ol lentamente, la temperatura se mantiene por debajo de los 25°C, la mezcla se deja en agitación por 40 minutos y los cristales formados son aislados con succión. Los cristales son recuperados en 2000 ml de éter y de nuevo aislados con succión. 1080 g del producto esperado son obtenidos después de la recristalización de mezcla de propan-2-ol/EtOH (70/30, v/v)

27 209

B) Clorhidrato de 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]4-pipendinol

Una mezcla de 1000 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 83 g de paladio sobre carbono al 10% (contenido de humedad del 50%) en 2910 ml de EtOH y 2910 ml de MeOH, es hidrogenada a 50°C a presión de 2 bares (2×10^5 Pa). El catalizador es filtrado y lavado dos veces con 660 ml de MeOH, y el filtrado y los lavados son concentrados al vacío. El residuo es recuperado en 3320 ml de éter y se deja en agitación a TA por 1 hora 30 minutos. El precipitado formado es aislado con succión, lavado con 280 ml de éter, y secado al vacío a 40°C. Esto produce 726 g del producto esperado.

Preparación 1 2

4-metoxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendina

(IV) $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-OCH}_3$

A) *tert*-butil-4-hidroxi-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxilato

20 g del compuesto obtenido en la preparación 1 1 en 80 ml de DCM son mezclados a TA con 17.92 g de trietilamina, y luego, por gotas, con una solución de 16.3 g de di-*tert*-butil decarbonado en 20 ml de DCM, y la mezcla se deja en agitación a TA por 18 horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción, que es luego extraída con DCM, la fase orgánica es lavada con agua y una solución de KHSO_4 al 5%, y secada sobre Na_2SO_4 , y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 13 g del producto esperado después de la recristalización de una mezcla de iso éter/hexano.

B) *tert*-butil-4-metoxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarboxilato

Una solución de 2 g del compuesto obtenido en el paso anterior, en 15 ml de DMF y 20 ml de THF es mezclada, en porciones y a AT, con 0.277 g de hidruro de sodio a una concentración del 60% en aceite, y la mezcla se deja en agitación por 40 minutos. Posteriormente, 1.3 g de yoduro de metilo son agregados y la mezcla se deja en agitación por 2 horas. La mezcla de reacción es concentrada al vacío, el residuo es recuperado con agua y extraído con AcOET, la fase orgánica es lavada con agua y secada sobre

212

Na_2SO_4 , y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 2 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

C) 4-metoxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidina

Una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en el paso anterior, y 5 ml de TFA en 15 ml de DCM se deja en agitación a TA por 1 hora. La mezcla de reacción es concentrada al vacío, el residuo es extraído con DCM, la fase orgánica es lavada con una solución de Na_2CO_3 al 5% y secada sobre Na_2SO_4 , y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 1.7 g del producto esperado en forma de un aceite color naranja.

Preparación 1.3

N,N-dimetil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina

(IV), $\text{R}_1 = 3\text{-CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{-N(CH}_3)_2$

A) 1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidol

Se usa un baño de hielo para enfriar una solución de 20 g del compuesto obtenido en la preparación 1.1 (base libre) y 11.3 g de trietilamina en 200 ml de DCM, se agregan gota a gota 11 ml de bromuro de bencilo y la mezcla se deja en agitación a TA durante la noche. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en solución de K_2CO_3 saturada, y extraído con AcOEt, la fase orgánica es lavada con solución de K_2CO_3 saturada y solución de NaCl saturada, y secada sobre Na_2SO_4 , y el solvente es evaporado al vacío. El residuo oleoso es extraído en pentano y el precipitado formado es aislado con succión. Esto produce 17 g del producto esperado.

B) N-[1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]-acetamida

Se usó un baño de hielo para enfriar 60 ml de H_2SO_4 concentrado, se agregó por gotas una solución de 16 g del compuesto obtenido en el paso anterior, en 120 ml de acetonitrilo, durante los cuales la temperatura del medio de reacción se mantuvo por debajo de 30°C , y la mezcla se dejó en agitación durante la noche, durante lo cual la temperatura se dejó regresar a AT. La mezcla de reacción es vertida en hielo y se hace alcalina mediante la

25 211

adición de solución de NaOH concentrado, y el precipitado formado es aislado con succión. El precipitado es disuelto en DCM, la fase orgánica es lavada con agua y secada sobre Na₂SO₄, y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 9.7 g del producto esperado después de la recrystalización de acetonitrilo.

C) 1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinamina

Una mezcla de 9.6 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 250 ml de solución de HCl concentrado y 250 ml de agua es calentada a 150°C durante la noche. La mitad de la mezcla de reacción es concentrada al vacío, la fase acuosa ácida resultante se hace alcalina mediante la adición de solución de NaOH concentrado, y extraída con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄, y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 8.1 g del producto esperado que se usa como está.

D) 1-bencil-N,N-dimetil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinamina

Una mezcla de 8.1 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 3.5 ml de una solución al 37% de formaldehído en agua y 10 ml de ácido acético en 250 ml de THF, es mezclada en porciones y a TA con 50 g de triacetocborohidruro de sodio, y la mezcla se deja en agitación a TA durante la noche. Se agregan 200 ml de MeOH y la mezcla de reacción es calentada a 70°C por 1 hora y concentrada al vacío. El residuo es recuperado con solución de NaOH 1N, y extraído con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄, y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 8.7 g del producto esperado en forma de un aceite que se solidifica.

E) N,N-dimetil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinamina

Una mezcla de 8.2 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 5 g de formato de amonio y 2 g de paladio sobre carbono al 10% en 100 ml de MeOH, se deja en agitación a TA por 1 hora. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. El residuo es recuperado con solución saturada de K₂CO₃ y extraído con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄, y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 4.8 g del producto esperado.

Preparación 1 4

Clorhidrato de 4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarbonitrilo

(IVa), HCl $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$

A) 2-(2,2-dietoxietil)-4,4-dietoxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo

Una mezcla de 30 g de 3-(trifluorometil)fenilacetoneitrilo y 14.4 g de amida de sodio en 400 ml de tolueno se deja en agitación a TA por 5 minutos, se agregan 66 ml de dietil acetal bromoacetaldehído y la mezcla es luego calentada a 60°C por 3 horas. Es concentrada al vacío, el residuo es recuperado en agua y extraído con éter, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel H, eluyendo con una mezcla de DCM/AcOEt (100/5, v/v). Esto produce 26 g del producto esperado.

B) 4-oxo-2-(2-oxoetil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]butanonitrilo

Una mezcla de 23.9 g del compuesto obtenido en el paso anterior en 90 ml de ácido fórmico se deja en agitación a 50°C por 1 hora. Se agrega agua a la mezcla de reacción, que luego es extraída con AcOEt, la fase orgánica es lavada con agua y con solución de NaHCO_3 al 10%, y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 16 g del producto esperado, que se usa inmediatamente en el siguiente paso.

C) Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarbonitrilo

Una mezcla de 60 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 6.25 ml de bencilamina, 48.6 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 5 gotas de ácido acético en 150 ml de DCM se dejó en agitación a TA durante la noche. Posteriormente, 40 ml de MeOH fueron agregados por gotas y la mezcla luego se calentó a 60°C por 1 hora. La mezcla de reacción es concentrada al vacío, el residuo es extraído con AcOEt, la fase orgánica es lavada con solución de NaHCO_3 al 10% y con agua, y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es recuperado en una solución saturada de gas de HCl en éter, y el precipitado formado es aislado con succión. Esto produce 18 g del producto esperado.

213

D) Clorhidrato de 4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarbonitrilo

Una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 0.2 g de paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de MeOH es hidrogenada a TA a presión atmosférica por 3 horas. El catalizador es filtrado sobre Celite® y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 1.5 g del producto esperado. Este compuesto también puede ser preparado mediante los tres pasos siguientes:

A') *tert*-butil bis(2-cloroetil)carbamato

Una mezcla de 106 g de clorhidrato de N,N-bis(2-cloroetil)amina y 130 g de di-*tert*-butil dicarbonato en 1500 ml de DCM es mezclada gota a gota durante 1 hora 30 minutos a TA con 83 ml de trietilamina, luego se deja en agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción es lavada con agua y la fase orgánica secada sobre Na₂SO₄ y evaporada al vacío. Esto produce 150 g del producto esperado, que se usa como está.

B') *tert*-butil 1-ciano-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendina carboxilato

Una suspensión de 56 g de hidruro de sodio a una concentración del 60% en aceite, en 750 ml de DMSO y 250 ml de THF se mezcla por gotas en una atmósfera inerte y a AT, con una solución de 120 g de 3-(trifluorometil)fenilacetoniitrilo en 250 ml de DMSO y luego, lentamente con una solución de 150 g del compuesto obtenido en el paso anterior, en 250 ml de DMSO, y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción es vertida en una mezcla de hielo/H₂O y extraída con éter, la fase orgánica es lavada con agua y con solución saturada de NaCl, y secada sobre Na₂SO₄, y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con DCM y luego con una mezcla de DCM/AcOEt (80/20, v/v). Esto produce 191 g del producto esperado, que se cristaliza, p f = 72-73°C.

C') clorhidrato de 4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendincarbonitrilo

Una mezcla de 115 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 500 ml de una solución 2N de HCl en éter y 150 ml de MeOH se dejó con

213

agitación a TA por 4 horas. El producto cristalino formado es aislado con succión y es secado. Esto produce 75 g del producto esperado, $p f = 259^{\circ}\text{C}$

Preparación 1 5

tert-butil [4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metilcarbamato

(IV), $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-CH}_2\text{NH-COOC(CH}_3)_3$.

A) [1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metilamina

Una mezcla de 1 5 g del compuesto obtenido e el paso C de la preparación 1 4, 0 15 g de níquel Raney® y 5 ml de amoníaco acuoso en 120 ml de MeOH, es hidrogenada a TA a presión atmosférica durante la noche. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 1 45 g del producto esperado.

B) *tert*-butil [1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metilcarbamato

Una mezcla de 1 45 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 20 ml AcOEt, se calienta a 40°C , se agrega 0 9 g de di-*tert*-butil bicarbonato y la mezcla es luego calentada a reflujo por 30 minutos. Después de enfriamiento hasta AT, se mezcla con agua y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 1 86 g del producto esperado.

C) *tert*-butil [4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metilcarbamato

Una mezcla de 1 8 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 0 18 g de paladio sobre carbón al 10% en 20 ml de MeOH, es hidrogenado a TA a presión atmosférica durante la noche. Esto produce 1 3 g del producto esperado en forma de un aceite.

Preparación 1 6

4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarboxamida

(IV), $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-CONH}_2$

A) 1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarboxamida

Una mezcla de 5 g del compuesto obtenido en el paso C de la preparación 1 4, 30 ml de tolueno, 30 ml de solución de H_2O_2 al 30%, 30 ml de solución de NaOH al 30% y 0.5 g de alícuota 336 (cloruro de trioctilmetilamonio), se calentó a $100^\circ C$ por 48 horas. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en agua y extraído con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel H, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (100/3, v/v). Esto produce 2.5 g del producto esperado.

B) 4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarboxamida

Una mezcla de 2.5 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 0.25 g de paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de MeOH, es hidrogenada a TA a presión atmosférica por 48 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 1.7 g del producto esperado.

Preparación 1 7

4-[2-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinol

(IV), $R_1 = 2-CF_3$, $R_2 = H$, $R_3 = -OH$

A) 1-bencil-4-[2-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinol

Una mezcla de 1.52 g de magnesio en 25 ml de THF se mezcla gota a gota durante 20 minutos con una solución de 14.25 g de 1-bromo-2-(trifluorometil)benceno en 15 ml de THF, y la mezcla se calienta a reflujo por 30 minutos. Después es enfriada en un baño de hielo, se mezcla lentamente con una solución de 10 g de 1-bencil-4-pipendinona en 30 ml de THF y se dejó en agitación a TA por 3 horas. La mezcla de reacción es vertida en solución saturada de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua y secadas sobre N_2SO_4 , y los solventes son evaporados al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/AcOEt (70/30, v/v). Esto produce 4.5 g del producto esperado.

B) 4-[2-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinol

Una mezcla de 4.5 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 0.5 g de paladio sobre carbón al 10% en 100 ml de MeOH, es hidrogenada a 35°C a presión atmosférica durante la noche. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 2.7 g del producto esperado después de la recristalización de isoéter.

Preparación 1.8

Clorhidrato de 4-[2-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarbonitrilo (IVa), HCl $R_1 = 2\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$

A) *tert*-butil 4-ciano-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1-pipendincarboxilato

Una suspensión de 9 g de hidruro de sodio a una concentración al 60% en aceite en 25 ml de DMSO y 125 ml de THF, se mezcla por gotas y a TA con una solución de 20 g de 2-(trifluorometil)fenilacetónitrilo en 50 ml de DMSO y luego, lentamente, con una solución de 25 g del compuesto obtenido en el paso A' de la preparación 1.4 en 70 ml de DMSO y la mezcla es calentada a 60°C por 24 horas. La mezcla de reacción es vertida en 2 litros de agua y extraída con éter, la fase orgánica es lavada con agua y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel H, eluyendo con DCM y luego con una mezcla de DCM/EtOAc (70/30, v/v). Esto produce 16 g del producto esperado.

B) Clorhidrato de 4-[2-(trifluorometil)fenil]-1-pipendincarbonitrilo

Una mezcla de 6 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 150 ml de éter clorhídrico 2N y 20 ml de MeOH se deja en agitación a TA por 2 horas. Se concentró al vacío, el residuo es recuperado con éter y el precipitado formado es aislado con succión. Esto produce 2.3 g del producto esperado.

Preparación 1.9

Clorhidrato de metil [4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarboxilato (IV), HCl $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-COOCH}_3$

A) Ácido 1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarboxílico

Una mezcla de 5 g del compuesto obtenido en el paso C de la preparación 1 4 y 4 25 g de perlas de KOH en 80 ml de etilen glicol, es calentado a reflujo por 3 horas. Se enfría hasta TA y se mezcla con 100 ml de agua, se acidifica a pH = 6 5 mediante la adición de solución de HCl al 10%, y el precipitado formado es aislado con succión y secado al vacío. Esto produce 3 9 g del producto esperado, p f = 243°C

B) Clorhidrato de metil 1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarboxilato

Una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 50 ml de cloruro de tionilo en 100 ml de DCM, se calienta a 60°C por 3 horas. Se concentra al vacío y el residuo es recuperado en 100 ml de MeOH y se calienta a 60°C durante la noche. La concentración al vacío produce 4 g del producto esperado, p f = 230°C

C) Clorhidrato de metil 4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendincarboxilato

Una mezcla de 4 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 0 4 g de paladio sobre carbón al 10% en 200 ml de MeOH, es hidrogenada a TA a presión atmosférica durante la noche. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 2 5 g del producto esperado

Preparación 1 10

[4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metilacetato

(IV), R₁ = 3-CF₃, R₂ = H, R₃ = -CH₂-O-CO-CH₃

A) 1-(*terc*-butil)-4-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dipipendindicarboxilato

Una mezcla de 7 g del compuesto obtenido en la preparación 1 9, 5 33 g de di-*terc*-butildicarbonato y 3 5 ml de trietilamina en 100 ml de DCM se dejó en agitación a TA por 2 horas. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en agua y extraído con éter, la fase orgánica es lavada con agua

y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 9.3 g del producto esperado.

B) *tert*-butil 4-(hidroxi)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendin-carboxilato

Una mezcla de 9.27 g del compuesto obtenido en el paso anterior en 150 ml de éster es enfriada a 0°C , se agrega 1 g de hidruro de litio aluminio y la mezcla se deja en agitación a 0°C por 4 horas. La mezcla de reacción es mezclada con solución saturada de NH_4Cl , las sales minerales son filtradas, el filtrado es extraído con AcOEt , la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 5.5 g del producto esperado después de la recristalización de éter.

C) *tert*-butil 4-[(acetiloxi)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendin-carboxilato

Una mezcla de 5.5 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 2 ml de trietilamina en 50 ml de DCM es enfriada a -70°C , se agregan 1.1 ml de cloruro de acetilo y la mezcla se deja en agitación durante la noche, tiempo durante el cual se dejó egresar hasta AT. Se agrega hielo a la mezcla de reacción, que es luego extraída con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 6 g del producto esperado.

D) [4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]metil acetato

Una mezcla de 6 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 30 ml de TFA en 50 ml de DCM se dejaron con agitación a TA por 1 hora. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado con hielo y luego con NaHCO_3 al 10%, y se extrajo con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 4.5 g del producto esperado.

Preparación 1.11

4-[4-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinol

(IV), $\text{R}_1 = 4\text{-CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{-OH}$

A) 1-bencil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidino

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en el paso A de la preparación 1 7, a partir de 1 55 g de magnesio en 25 ml de THF, una solución de 14 25 g de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno en 15 ml de THF y una solución de 10 g de 1-bencil-4-piperidinona en 30 ml de THF. Esto produce 7 3 g del producto esperado.

B) 4-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidino

Una mezcla de 4 8 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 2 g de paladio sobre carbón al 10% en 50 ml de MeOH, es hidrogenada a 30°C a presión atmosférica por 2 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 2 4 g del producto esperado siguiendo de la recristalización con isoéter.

Preparación 1 12

Clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-4-piperidincarbonitrilo

(IVa), HCl $R_1 = 4\text{-Cl}$, $R_2 = \text{H}$

A) *tert*-butil 4-(clorofenil)-4-ciano-1-piperidincarboxilato

Una suspensión de 4 4 g de hidruro de sodio a una concentración de 60% en aceite, en 300 ml de THF se mezcla rápidamente a TA con 7 51 g de 4-clorofenilacetoniitrilo y luego con 12 g de *tert*-butil bis(2-cloroetil)carbamato, se calienta a 40°C por 28 horas y luego se deja en agitación a TA durante la noche. Se agrega solución de cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción, que luego es concentrada al vacío para remover el THF, después de lo cual la fase acuosa que permanece es extraída con éter, la fase orgánica es lavada con una solución amortiguadora pH = 2 y con solución saturada de NaCl y es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 12 g del producto esperado, que se usa como está.

B) Clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-4-piperidincarbonitrilo

Una mezcla de 18 g del compuesto obtenido en el paso anterior en 100 ml de MeOH y 20 ml de solución de HCl concentrado, es calentada a

40-50°C por 3 horas. La mezcla de reacción es concentrada al vacío, el residuo es recuperado dos veces en MeOH y cada vez el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 5.85 g del producto esperado siguiendo la recristalización de acetona.

Preparación 1.13

4-(3-metilfenil)-4-piperidino

(IV), $R_1 = 3\text{-CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{-OH}$

A) 1-bencil-4-(3-metilfenil)-4-piperidino

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en el paso A de la preparación 1.7, a partir de 1.55 g de magnesio en 25 ml de THF, una solución de 11 g de 3-bromotolueno en 15 ml de THF y una solución de 10 g de 1-bencil-4-piperidona en 30 ml de THF. El producto obtenido es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v). Esto produce 14.5 g del producto esperado.

B) 4-(3-metilfenil)-4-piperidino

Una mezcla de 14.5 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 2 g de paladio sobre carbón al 10% en 500 ml de MeOH, es hidrogenado a 25°C a presión atmosférica por 48 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 8.9 g del producto esperado.

Preparación 1.14

4-(3-metoxifenil)-4-piperidino

(IV), $R_1 = 3\text{-OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-OH}$

A) 1-bencil-4-(3-metoxifenil)-4-piperidino

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en el paso A de la preparación 1.7, a partir de 1.55 g de magnesio en 25 ml de THF, una solución de 12 g de 3-bromoanisol en 15 ml de THF y una solución de 10 g de 1-bencil-4-piperidona en 30 ml de THF. El producto obtenido es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v). Esto produce 13.7 g del producto esperado.

B) 4-(3-metoxifenil)-4-piperidinol

Una mezcla de 13.7 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 2 g de paladio sobre carbón al 10% en 500 ml de EtOH, es hidrogenado a 25°C a presión atmosférica por 48 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 10.8 g del producto esperado.

Preparación 1.15

Clorhidrato de N-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]acetamida (IV), HCl $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = 4\text{-Cl}$, $R_3 = \text{-NHCOCH}_3$

A) 1-bencil-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinol

Una mezcla de 15 g de 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinol, 8.3 g de K_2CO_3 y 7.18 ml de bromuro de bencilo en 80 ml de DMF se dejaron con agitación a TA por 2 días. La mezcla de reacción es vertida en agua y extraída con AcOEt, un producto insoluble es filtrado, la fase orgánica es lavada con agua y con solución saturada de NaCl y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (95/5, v/v). Esto produce 14.6 g del producto esperado.

B) N-[1-bencil-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]acetamida

Se usó un baño de aceite para enfriar 300 ml de H_2SO_4 concentrado, se agregó una solución de 7.98 g del compuesto obtenido en el paso anterior en 60 ml de acetonitrilo a una temperatura de menos de 15°C, y la mezcla se dejó con agitación a 15°C por 2 días. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se hace alcalina mediante la adición de perlas de NaOH y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío para dar un sólido impuro (7.86 g). El residuo es cromatografiado sobre sílica gel eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (95/5, v/v). Esto produce 4.26 g del producto esperado siguiendo la recristalización de una mezcla de DCM/iso éter, $p_f = 198\text{-}199^\circ\text{C}$.

15 222

C) Clorhidrato de N-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]acetamida

Una mezcla de 3.1 g del compuesto obtenido en el paso anterior, y 1.05 g de K_2CO_3 en 25 ml de DCM se deja en agitación a TA por 15 minutos, luego se enfria con un baño de hielo, se mezcló gota a gota con una solución de 1.2 ml de 1-cloroetil cloroformato en 5 ml de DCM y se dejó con agitación a 4°C por 2 horas. Un producto insoluble es filtrado, el filtrado es concentrado al vacío, el residuo es recuperado en MeOH y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es recuperado con 80 ml de MeOH y calentado a reflujo por 15 minutos, y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 2.7 g del producto esperado.

D) *tert*-butil 4-(acetilamino)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendin-carboxilato

Una mezcla de 2.7 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 1.9 ml de DIPEA y 1.64 g de di-*tert*-butil bicarbonato en 20 ml de DCM, se deja en agitación a TA por 2 horas. La mezcla es concentrada al vacío y el residuo es cromatografiado sobre sílica gel eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (98/2, v/v). Esto produce 1.4 g del producto esperado.

E) Clorhidrato de [4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]acetamida

Una suspensión de 1.4 g del compuesto obtenido en el paso anterior en 20 ml de dioxano, se mezcla con 4 ml de solución de éter clorhídrico 2N y se deja en agitación a TA por 2 horas. La mezcla de reacción es concentrada al vacío para producir el producto esperado que se usa como está.

Preparación 1.16

Clorhidrato de 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4-pipendinol
(IV), HCl $R_1 = 3-OCF_3$, $R_2 = H$, $R_3 = -OH$

A) Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4-pipendinol

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en el paso A, preparación 1.7, a partir de 2 g de magnesio en 25 ml de THF, una

205

41 223

solución de 20 g de 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno en 15 ml de THF y una solución de 13 g de 1-bencil-4-piperidona en 30 ml de THF. El clorhidrato del producto obtenido se forma en solución de éter clorhídrico 2N. Esto produce 24.4 g del producto esperado.

B) Clorhidrato de 4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4-piperidinol

Una mezcla de 24 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 16 g de formato de amonio y 2 g de paladio sobre carbón al 10% en 500 ml de MeOH, se deja en agitación a TA por 4 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. El residuo es recuperado con solución saturada de K_2CO_3 y es extraído con éter, la fase orgánica es lavada con solución saturada de NaCl y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es recuperado con solución de éter clorhídrico 2N y el precipitado formado es aislado con succión. Esto produce 6.2 g del producto esperado, $p f = 145-146^\circ C$.

Preparación 1.17

tert-butilmetil [[4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]metil]carbamato

(IV), $R_1 = 3-CF_3$, $R_2 = H$, $R_3 = -CH_2N(CH_3)-COOC(CH_3)_3$

A) N,N-bis(2-cloroetil)bencilamina

Se usó una bañera de hielo para enfriar una mezcla de 150 g de clorhidrato de N,N-bis(2-cloroetil)amina y 100 ml de bromuro de bencilo en 1000 ml de DMF, y luego se agregaron por gotas 120 ml de trietilamina y la mezcla se dejó con agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción es concentrada al vacío, el residuo es recuperado en agua y extraído tres veces con éter, las fases orgánicas son secadas sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 113 g del producto esperado.

B) Clorhidrato de 1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarbonitrilo

Una suspensión de 23.24 g de hidruro de sodio a una concentración del 60% en aceite, en 100 ml de DMSO y 100 ml de THF, se mezcla por gotas en una atmósfera inerte y a AT, con una solución de 50 g de 3-(trifluorometil)fenilacetoniitrilo en 150 ml de DMSO y la mezcla se dejó con

226

agitación por 15 minutos. Una solución de 62.43 g del compuesto obtenido en el paso anterior, en 150 ml de DMSO es posteriormente adicionada durante 1 hora, y la mezcla se deja en agitación a TA durante la noche. Se agrega una mezcla de hielo/agua, el sistema es extraído con éter, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es recuperado en 1.000 ml de EtOH caliente, el sistema se deja en agitación a TA por 48 horas y el producto cristalino formado es aislado con succión. Esto produce 50 g del producto esperado.

C) [1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metilamina

30 g del compuesto obtenido en el paso anterior se disuelven en solución de NaOH al 10% y se extraen con éter, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El producto, en forma de base libre, es extraído en 500 ml de MeOH y 30 ml de solución de amoníaco acuoso al 20%, se agregan 3 g de Níquel de Raney® y el sistema es hidrogenado a TA a presión atmosférica durante la noche. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. El residuo es recuperado en agua y extraído con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 27 g del producto esperado.

D) [[1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pipendil]metil]formamida

Una mezcla de 27 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 300 ml de formato de etilo, se deja en agitación a TA durante la noche, luego se calienta a 60°C por 6 horas y se deja en agitación a TA por 48 horas. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado con solución de HCl al 10%, la fase acuosa ácida es lavada con éter, se agrega hielo y la mezcla se hace alcalina mediante la adición de solución de NaOH al 10%, y es extraída con éter, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel H, eluyendo con DCM y luego con una mezcla de DCM/MeOH (100/4 v/v). Esto produce 20 g del producto esperado.

E) [[1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pipendil]metil]metilamina

Una suspensión de hidruro de lito aluminio en 400 ml de éter se mezcla a TA con 20 g del compuesto obtenido en el paso anterior, y luego se deja en agitación a TA por 16 horas. Posteriormente, sucesivamente, se agregan 3 ml de agua, 3 ml de NaOH al 30% y 1 ml de agua, y la mezcla se deja en agitación. Las sales minerales son filtradas sobre Celita, el filtrado es decantado, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 18 g del producto esperado.

F) *terc*-butil [[1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metil]metil-carbamato

Una mezcla de 18 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 9.6 g de di-*terc*-butil dicarbonato en 300 ml de DCM se deja en agitación a TA por 1 hora. Se agrega agua a la mezcla de reacción que luego es extraída con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (100/2, v/v). Esto produce 21 g del producto esperado.

G) *terc*-butil [4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendin-4-il]metil]carbamato

Una mezcla de 21 g del compuesto obtenido en el paso anterior en 2 g de paladio sobre carbón al 10% en 300 ml de MeOH es hidrogenada a TA a presión atmosférica por 12 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 16 g del producto esperado.

Preparación 1.18

Clorhidrato de 4-(3-clorofenil)-4-pipendincarbonitrilo

(IVa), HCl $R_1 = 3\text{-Cl}$, $R_2 = \text{H}$

A) *terc*-butil-4-(3-clorofenil)-4-cianopipendin-1-carboxilato

Una suspensión de 15.8 g de hidruro de sodio de una concentración al 60% en aceite, en 400 ml de DMSO se mezcla por gotas a TA en una atmósfera inerte con una solución de 30 g de 3-clorofenilacetronitrilo en 200 ml de THF y luego con una solución de 45.5 g de *terc*-butil bis(2-cloroetil)carbamato en 200 ml de DMSO, y se calienta a 60°C durante la

noche La mezcla de reacción es vertida en una mezcla de hielo/agua y se extrae con éter, la fase orgánica es lavada con agua y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con DCM Esto produce 33 g del producto esperado

B) Clorhidrato de 4-(3-clorofenil)-4-piperidincarbonitrilo

Una mezcla de 6.7 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 100 ml de solución de éter clorhídrico 2N y 20 ml de MeOH, se deja en agitación a TA por 3 horas Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en éter y el precipitado formado es aislado con succión Esto produce 4.654 g del producto esperado, $p f, = 198^\circ\text{C}$

Preparación 1.19

Clorhidrato de 4-(3-metoxifenil)-4-piperidincarbonitrilo

(IVa), HCl $R_1 = 3\text{-OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$

A) *tert*-butil-4-(3-metoxifenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento descrito en el paso A de la preparación 1.8, a partir de 16.3 g de hidruro de sodio de una concentración al 60% en aceite, en 400 ml de DMSO, 30 g de 3-metoxifenilacetronitrilo en 150 ml de THF y 47 g de *tert*-butil bis(2-cloroetil)carbamato en 100 ml de DMSO Esto produce 54 g del producto esperado

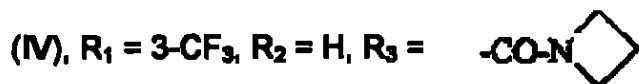
B) Clorhidrato de 4-(3-metoxifenil)-4-piperidincarbonitrilo

Una mezcla de 48 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 300 ml de solución de éter clorhídrico 2N y 50 ml de MeOH, se deja en agitación a TA por 2 horas El precipitado formado es aislado con succión para producir 30.5 g del producto esperado, $p f, = 172^\circ\text{C}$

Preparación 1.20

4-(azetidin-1-ilcarbonyl)-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina

45 227



A) Clorhidrato de 4-(cloroformil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pipendina

Una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en el paso A de la preparación 1 9 y 10 ml de cloruro de tionilo en 10 ml de DCM, se calienta a 60°C por 2 horas. Se concentra al vacío para producir 1 05 g del producto esperado que se usa como tal.

B) 4-(azetidin-1-ilcarbonil)-1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pipendina



Una mezcla de 1 05 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 0 283 g de azetidina y 1 15 ml de trietilamina en 10 ml de DCM se deja en agitación a TA durante la noche. Se agrega solución saturada de K_2CO_3 a la mezcla de reacción que es luego extraída con DCM, el extracto es secado sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v). Esto produce 0 43 g del producto esperado.

C) 4-(azetidin-1-ilcarbonil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pipendina

Una mezcla de 0 43 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 1 g de paladio sobre carbón al 10% y 20 ml de MeOH, es hidrogenada a 25°C a presión atmosférica durante la noche. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 0 33 g del producto esperado que se usa como está.

2 Preparaciones de compuestos de Fórmula II

Preparación 2 1

2-cloro-1-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-1-etanona

(IIa) $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, Hal = Cl

Se usa un baño de hielo para enfriar una mezcla de 2 5 g de 4-[3-(trifluorometil)fenil]pipendina y 4 ml de trietilamina en 30 ml de DCM que luego es mezclada gota a gota con 0 85 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se

28c

deja en agitación por 3 horas, durante las cuales se deja retomar la temperatura a AT. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado con solución acuosa de HCl 1N y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es lavada con solución saturada de NaCl y secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 3.1 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 2.2

2-cloro-1-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-1-etanona

(IIa) R₁ = 3-CF₃, R₂ = H, R₃ = -OH, Hal = Cl

Una mezcla de 5 g del compuesto obtenido en la preparación 1.1 y 10 ml de DIPEA en 40 ml de DCM, se mezcla gota a gota y a TA con 1.63 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se deja en agitación por 30 minutos. La mezcla de reacción es lavada con agua, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre silica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3 v/v). Esto produce 5.5 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 2.3

1-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-propen-1-ona

(IIb) R₁ = 3-CF₃, R₂ = H, R₃ = -OH

Se usa un baño de hielo para enfriar una mezcla de 5 g del compuesto obtenido en la preparación 1.1 y 8 ml de trietilamina en 50 ml de DCM que luego se mezclan por gotas con 2.07 ml de cloruro de 3-bromopropionilo y se deja en agitación por 2 horas, durante las cuales se dejó retomar la temperatura a AT. La mezcla de reacción es lavada con solución saturada de K₂CO₃ y con agua, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre silica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (98.5/1.5 a 97/3, v/v). Esto produce 4.6 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 2.4

2-cloro-1-[4-metoxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-1-etanona

(IIa) R₁ = 3-CF₃, R₂ = H, R₃ = -OCH₃, Hal = Cl

Una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la preparación 1 2 y 1 4 ml de trietilamina en 20 ml de DCM, se mezcla gota a gota y a TA con 0 3 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se deja en agitación a TA por 3 horas. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado con solución acuosa de HCl 1N y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es lavada con solución acuosa de NaCl y secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 1 2 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 2 5

2-cloro-1-[4-(dimetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-1-etanona

(IIa) R₁ = 3-CF₃, R₂ = H, R₃ = -N(CH₃)₂, Hal = Cl

Se usa un baño de hielo para enfriar una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la preparación 1 3 y 1 ml de trietilamina en 20 ml de DCM que luego se mezcla gota a gota con 0 35 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se deja en agitación, durante lo cual la temperatura se deja retomar hasta AT. Se concentra al vacío, el residuo es extraído con AcOEt, la fase orgánica es lavada con solución saturada de K₂CO₃ y secada sobre Na₂SO₄ y la mezcla es evaporada al vacío. Esto produce 1 4 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 2 6

1-(2-cloroacetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidincarbonitrilo

(IIc) R₁ = 3-CF₃, R₂ = H, Hal = Cl

Una mezcla de 4 8 g del compuesto obtenido en la preparación 1 4, base libre, y 2 7 ml de trietilamina en 50 ml de DCM, se mezcla gota a gota y a TA con 1 5 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se deja en agitación a TA por 1 hora. Se agrega a la mezcla solución de HCl al 10%, que luego es decantada, la fase orgánica es lavada con solución de NaOH al 10% y secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 3 42 g del producto esperado seguido de recristalización de éter, p f = 120°C.

Preparación 2 7

terc-butil [1-(2-cloroacetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metil-carbamato

(IIa), $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-CH}_2\text{NH-COOC(CH}_3)_3$, Hal = Cl

Se usó un baño de hielo para enfriar una mezcla de 4 95 g del compuesto obtenido en la preparación 1 5 y 6 8 ml de trietilamina en 50 ml de DCM que luego se mezcló por gotas con 1 65 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y luego se dejó con agitación, tiempo durante el cual se dejó retomar la temperatura hasta AT Se concentró al vacío, el residuo es recuperado con solución saturada de K_2CO_3 y extraído con AcOEt, la fase orgánica es lavada con solución saturada de K_2CO_3 , con solución amortiguadora pH = 2 y con solución saturada de NaCl, y secada sobre Na_2SO_4 y la mezcla es evaporada al vacío El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con mezcla de DCM/AcOEt (80/20, v/v) Esto produce 1 8 g del producto esperado que se usa como está

Preparación 2 8

1-(2-cloroacetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarboxamida
(IIa) $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-CONH}_2$, Hal = Cl

Una mezcla de 0 7 g del compuesto obtenido en la preparación 1 6 y 0 37 ml de trietilamina en 10 ml de DCM y 10 ml de dioxano se mezcla por gotas y a TA con 0 21 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se deja en agitación a TA por 2 horas Se concentra al vacío, el residuo es recuperado con agua, el precipitado formado es aislado con succión y es secado Esto produce 0 82 g del producto esperado, p f = 195-198°C

Preparación 2 9

2-cloro-1-[4-hidroxi-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-1-etanona
(IIa) $R_1 = 2\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-OH}$, Hal = Cl

Se usó un baño de hielo para enfriar una mezcla de 1 8 g del compuesto obtenido en la preparación 1 7 y 1 ml de trietilamina en 20 ml de DCM que luego es mezclada gota a gota con 0 65 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se dejó con agitación por 1 hora, durante la cual la temperatura se dejó retomar hasta AT Se agrega agua a la mezcla de reacción, que se

concentra al vacío para remover el DCM y se somete a extracción con AcOEt, la fase orgánica es lavada con agua y con solución saturada de NaCl y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 1.8 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 2.10

1-(2-cloroacetil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarbonitrilo

(IIC) $\text{R}_1 = 2\text{-CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Una mezcla de 2.1 g del compuesto obtenido en la preparación 1.8 y 2 ml de trietilamina en 20 ml de DCM, se mezcla a TA con 0.6 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se deja en agitación durante 30 minutos. Se concentra al vacío, y el residuo es recuperado con solución de HCl al 10% y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es lavada con agua, con solución saturada de K_2CO_3 y solución saturada de NaCl y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 2.3 g del producto esperado.

Preparación 2.11

[1-(2-cloroacetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]metil acetato

(IIa) $\text{R}_1 = 3\text{-CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{-CH}_2\text{NH-OCOCH}_3$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la preparación 1.10 y 0.46 ml de trietilamina en 20 ml de DCM se enfría a 0°C , se agregan 0.27 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y la mezcla se deja en agitación a 0°C por 30 minutos. Se agrega agua a la mezcla de reacción que es extraída con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 0.9 g del producto esperado.

Preparación 2.12

2-cloro-1-[4-hidroxi-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-1-etanona

(IIa) $\text{R}_1 = 4\text{-CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{-OH}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Se usó un baño de hielo para enfriar una mezcla de 1.2 g del compuesto obtenido en la preparación 1.11 y 1.2 ml de trietilamina en 20 ml de DCM que luego se mezcla por gotas con 0.38 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y se deja en agitación por 1 hora, durante la cual la temperatura se deja retornar hasta AT. Se agrega agua a la mezcla de reacción, que se

58 232

extrae con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 1.36 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 2.13

2-cloro-1-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidil]-1-etanona

(IIa) $\text{R}_1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{-OH}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en la preparación 2.12, a partir de 4-(4-clorofenil)-4-piperidol (disponible comercialmente) y cloruro de 2-cloroacetilo.

Preparación 2.14

1-(2-cloroacetil)-4-(4-clorofenil)-4-piperidincarbonitrilo

(IIc) $\text{R}_1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en la preparación 2.1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 1.12 y cloruro de 2-cloroacetilo.

Preparación 2.15

2-cloro-1-[4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidil]-1-etanona

(IIa) $\text{R}_1 = 3\text{-CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{-OH}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en la preparación 2.1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 1.13 y cloruro de 2-cloroacetilo.

Preparación 2.16

2-cloro-1-[4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-1-piperidil]-1-etanona

(IIa) $\text{R}_1 = 3\text{-OCH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{-OH}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en la preparación 2.1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 1.14 y cloruro de 2-cloroacetilo.

235

X 233

Preparación 2 17

2-cloro-1-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-pipendil]-1-etanona

(IIa) $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = 4\text{-Cl}$, $R_3 = \text{-OH}$, Hal = Cl

Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en la preparación 2 1, a partir de 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendinol y cloruro de 2-cloroacetilo

Preparación 2 18

N-[1-(2-cloroacetil)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]-acetamida

(IIa) $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = 4\text{-Cl}$, $R_3 = \text{-NHCOCH}_3$, Hal = Cl

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento descrito en la preparación 2 2, a partir del compuesto obtenido en la preparación 1 15 y cloruro de 2-cloroacetilo

Preparación 2 19

2-cloro-1-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-pipendil]-1-etanona

(IIa) $R_1 = 3\text{-OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-OH}$, Hal = Cl

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento descrito en la preparación 2 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 1 16 y cloruro de 2-cloroacetilo

Preparación 2 20

terc-butil [[1-(2-cloroacetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]metil]-metilcarbamato

(IIa) $R_1 = 3\text{-CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{-CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, Hal = Cl

Una solución de 14 g del compuesto obtenido en la preparación 1 17 y 5.5 ml de trietilamina en 300 ml de DCM, es enfriada a -40°C , se agregan lentamente 3.1 ml de cloruro de 2-cloroacetilo y la mezcla se deja en agitación, durante lo cual la temperatura se deja retomar hasta AT. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en agua y extraído con AcOEt, la fase orgánica es lavada con amortiguador pH = 2 y agua, y secada sobre

Na_2SO_4 , y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 15.33 g del producto esperado.

Preparación 2.21

1-(2-cloroacetil)-4-(3-clorofenil)-4-piperidincarbonitrilo

(IIc) $\text{R}_1 = 3\text{-Cl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento descrito en la preparación 2.1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 1.18 y cloruro de 2-cloroacetilo.

Preparación 2.22

1-(2-cloroacetil)-4-(3-metoxifenil)-4-piperidincarbonitrilo

(IIc) $\text{R}_1 = 3\text{-OCH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento descrito en la preparación 2.1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 1.19 y cloruro de 2-cloroacetilo.

Preparación 2.23

4-(azetidin-1-ilcarbonyl)-1-(2-cloroacetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-

piperidina

(IIa) $\text{R}_1 = 3\text{-CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{-CO-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$, $\text{Hal} = \text{Cl}$

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento descrito en la preparación 2.1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 1.20 y cloruro de 2-cloroacetilo.

3 Preparación de compuestos de fórmula (III)

Preparación 3.1

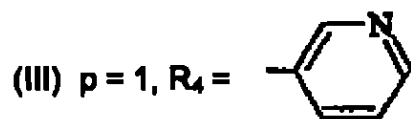
1-(2-pirazinil)piperazina

(III) $p = 1$, $\text{R}_4 = \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \\ \text{N} \end{array}$

Una mezcla de 3 g de piperazina, 1.04 ml de 2-cloropirazina y 1.85 g de K_2CO_3 en 100 ml de EtOH se calienta a reflujo por 48 horas. La mezcla de reacción es concentrada al vacío, el residuo es recuperado en agua, el sistema se hace alcalino hasta pH = 10 mediante la adición de NaOH al 10% y sometido a extracción con cloroformo, la fase orgánica es lavada con agua y secada sobre Na_2SO_4 , y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 1.8 g del producto esperado seguido de recristalización en hexano.

Preparación 3.2

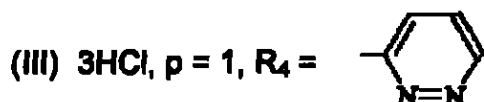
1-(3-píndil)piperazina



Este compuesto se prepara mediante el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620.

Preparación 3.3

Triclorhidrato de 3-(1-piperazinil)píndazina



A) *tert*-butil 4-(6-cloro-píndazinil)-1-piperidincarboxilato

Una mezcla de 13.52 g de *tert*-butil 1-piperidincarboxilato, 10.81 g de 3,6-dicloropíndazina y 20 ml de trietilamina en 100 ml de *n*-butanol se calienta a reflujo por 15 horas. Se concentra al vacío y el residuo resultante es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/AcOEt (90/10, v/v). Esto produce 14 g del producto esperado que se usa como está.

B) *tert*-butil 4-(3-píndazinil)-1-piperidincarboxilato

Una mezcla de 10.5 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 2.5 g de paladio sobre carbón en 30 ml de DMF y 250 ml de EtOH es hidrogenada a TA a presión atmosférica durante la noche. El catalizador es

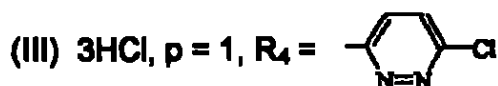
filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3 a 90/10, v/v). Esto produce 9.1 g del producto esperado que se usa como está.

C) triclóridrato de 3-(1-piperazinil)piridazina

Una mezcla de 3.8 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 50 ml de una solución de HCl 2N en éter y 20 ml de MeOH se deja en agitación a TA durante la noche. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en éter y el precipitado formado se usa como está.

Preparación 3.4

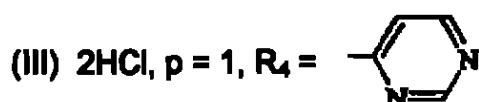
Triclóridrato de 3-cloro-6-(1-piperazinil)piridazina



Una mezcla de 2.96 g del compuesto obtenido en el paso A de la preparación 3.3 y 30 ml de una solución de HCl 6N en MeOH se deja en agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción es concentrada al vacío, el residuo es recuperado en DCM un número de veces, y cada vez el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 2.6 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 3.5

Diclóridrato de 4-(1-piperazinil)pirimidina



A) *tert*-butil 4-(2-cloro-pirimidinil)-1-piperazincarboxilato

Una mezcla de 9.55 g de *tert*-butil 1-piperazincarboxilato, 7.64 g de 2,4-dicloropirimidina y 8.6 g de NaHCO₃ en 50 ml de EtOH se calienta a reflujo por 1 hora. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en agua y extraído con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo

237

con una mezcla de DCM/AcOEt (90/10 a 60/40, v/v) Se separan dos compuestos

- el compuesto menos polar, correspondiente a *terc*-butil 4-(4-cloropirimidinil)-1-piperazincarboxilato, del cual se obtienen 1 75 g,
- el compuesto más polar, correspondiente al compuesto del paso A), del cual se obtienen 12 9 g, y que se usa como está

B) Clorhidrato de *terc*-butil 4-(4-pirimidinil)-1-piperazincarboxilato

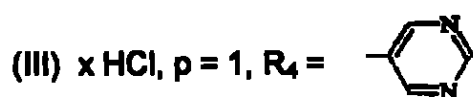
Una mezcla de 12 9 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 3 2 g de paladio sobre carbón al 10% en MeOH y 100 ml de DMF es hidrogenada a TA a presión atmosférica por 2 horas El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío Esto produce 13 g del producto esperado, que se usa como está

C) Diclорhidrato de 4-(1-piperazinil)pirimidina

Una mezcla de 4 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 50 ml de una solución 2N de HCl en éter y 30 ml de MeOH, se deja en agitación a TA por 2 horas El precipitado formado es aislado con succión y lavado con éter Esto produce 3 g del producto esperado que se usa como está

Preparación 3 6

X Clorhidrato de 5-(1-piperazinil)pirimidina



A) *terc*-butil 4-(5-pirimidinil)-1-piperazincarboxilato

Se burbujeó argón por 15 minutos a una mezcla de 9 3 g de *terc*-butil 1-piperazincarboxilato 7 95 g de 5-bromopirimidina y 6 5 g de *terc*-butóxido de sodio en 250 ml de tolueno, que luego es calentado a reflujo, 0 277 g de acetato de paladio y 1 7 ml de tri-*terc*-butilfosfina se agregan y el reflujo continua por 24 horas Se agregan 0 277 g de acetato de paladio y la mezcla es calentada a reflujo por 8 horas La mezcla de reacción es

237

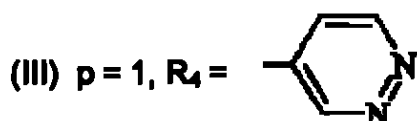
enfriada hasta AT, se agrega agua, la mezcla es sometida a extracción con AcOEt, la fase orgánica es filtrada y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre silica gel, eluyendo con DCM, luego con una mezcla de DCM/AcOEt (50/50, v/v) y finalmente con una mezcla DCM/MeOH (95/5, v/v). Esto produce 3.95 g del producto esperado seguido de recristalización de DCM/hexano/iso éter.

B) x clorhidrato de 5-(1-piperazinil)pinimidina

Una mezcla de 3.5 g del compuesto obtenido en el paso anterior en 20 ml de dioxano es mezclada a TA con 50 ml de una solución 2N de HCl en éter, que se deja en agitación a TA por 1 hora y se concentra al vacío. Esto produce un sólido amarillo que se usa como está.

Preparación 3.7

4-(1-piperazinil)indazina



A) 5-(4-bencil-1-piperazinil)-4-cloro-3(2H)-indazinona

Una mezcla de 7 g de 1-bencilpiperazina, 6.55 g de 4,5-dicloro-3(2H)-indazinona y 11 g de K_2CO_3 en 150 ml de DMF se calienta a 110°C por 4 horas y luego se concentra al vacío. El residuo es cromatografiado sobre silica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (95/5, v/v). El producto obtenido es extraído en iso éter y triturado, y el precipitado formado es aislado con succión. Esto produce 7 g del producto esperado, que es recristalizado de iso éter; $p_f = 173-175^\circ\text{C}$.

B) 5-(4-bencil-1-piperazinil)-3,4-dicloropindazina

Una mezcla de 1.7 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 20 ml de oxloruro de fósforo se calienta a 85°C por 4 horas. Después de enfriamiento hasta AT, la mezcla de reacción es vertida en hielo, la fase acuosa se hace alcalina mediante la adición de solución de NaOH concentrado y extraída con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 .

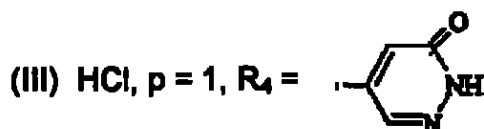
y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3 a 90/10, v/v). Esto produce 1.5 g del producto esperado que se usó como está.

C) 4-(1-piperazinil)piridazina

Una mezcla de 1.3 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 0.13 g de paladio sobre carbón al 10% en 20 ml de MeOH es hidrogenada a 30°C a presión atmosférica por 3 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 0.85 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 3.8

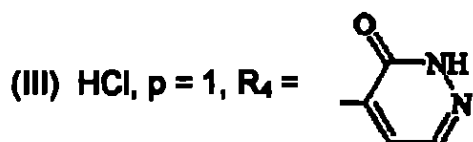
Clorhidrato de 5-(1-piperazinil)-3(2H)-piridazinona



Una mezcla de 0.8 g del compuesto obtenido en el paso A de la preparación 3.8 y 0.3 g de paladio sobre carbón en 30 ml de MeOH, es hidrogenada a 30°C a presión atmosférica por 2 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 0.38 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 3.9

Clorhidrato de 4-(1-piperazinil)-3(2H)-piridazinona



A) 4-(4-bencil-1-piperazinil)-5-cloro-3(2H)-piridazinona y 5-(4-bencil-1-piperazinil)-4-cloro-3(2H)-piridazinona

Una mezcla de 2.77 g de 1-bencilpiperazina, 1.3 g de NaHCO₃ y 2.6 g de 4,5-dicloro-3(2H)-piridazinona en 300 ml de dioxano se calienta a 100 °C durante la noche y luego se concentra al vacío. El residuo es

cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (98/2, v/v) Se separan dos compuestos

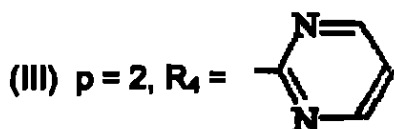
- el compuesto menos polar, 4-(4-bencil-1-piperazinil)-4-cloro-3(2H)-pindazinona, del cual se obtienen 0.2 g,
- el compuesto más polar, 5-(4-bencil-1-piperazinil)-4-cloro-3(2H)-pindazinona, del cual se obtienen 1.2 g

B) Clorhidrato de 4-(1-piperazinil)-3(2H)-pindazinona

Una mezcla de 0.75 g del compuesto menos polar obtenido en el paso anterior y 0.2 g de paladio sobre carbón al 10% en 20 ml de MeOH y 10 ml de DMF, es hidrogenada a 30°C a presión atmosférica por 3 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío. Esto produce 0.46 g del producto esperado que se usa como está.

Preparación 3.10

1-(2-pirimidinil)-1,4-diazepan

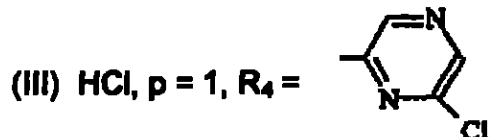


Se usa un baño de hielo para enfriar una solución de 3 g de 2-cloropirimidina en 20 ml de EtOH que es luego mezclado gota a gota con una solución de 13 g de 1,4-diazepan en 50 ml de EtOH, se deja enfriar en el frío por 30 minutos y luego a TA por 24 horas. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado con 100 ml de AcOEt y 100 ml de solución saturada de K_2CO_3 , el sistema es decantado, la fase orgánica es diluida mediante la adición de 100 ml de AcOEt, la fase orgánica es lavada con solución saturada de K_2CO_3 y secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce el producto esperado que se usa como está.

Preparación 3.11

Clorhidrato de 2-cloro-6-(1-piperazinil)pirazina

58 241



A) *tert*-butil 4-(6-cloropirazin-2-il)-1-piperazincarboxilato

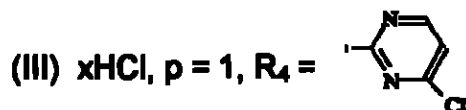
Una mezcla de 5 g de *tert*-butil 1-piperazincarboxilato, 4 g de 2,6-dicloro-pirazina y 9.5 ml de DIPEA en 40 ml de n-butanol, es calentada a reflujo por 3 horas. Se concentra al vacío, el residuo es extraído en 100 ml de EtOH, el sistema se deja permanecer durante la noche y el producto cristalino formado es aislado con succión. Esto produce 4.7 g del producto esperado, p f = 108°C

B) Clorhidrato de 2-cloro-6-(1-piperazinil)pirazina

Una mezcla de 1.5 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 100 ml de solución de éter clorhídrico 2N en 10 ml de MeOH se deja en agitación a TA durante la noche. El precipitado formado es aislado con succión y lavado con éter. Esto produce 1.2 g del producto esperado.

Preparación 3.12

X Clorhidrato de 4-cloro-2-(1-piperazinil)pirimidina



A) *tert*-butil 4-(4-cloropirimidin-2-il)-1-piperazincarboxilato y *tert*-butil 4-(2-cloropirimidin-4-il)-1-piperazincarboxilato

Una mezcla de 9.55 g de *tert*-butil 1-piperazincarboxilato, 7.64 g de 2,4-dicloropirimidina y 8.6 g de NaHCO₃ en 50 ml de EtOH se calienta a 100°C por una hora. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en agua y extraído con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/AcOEt (90/10 a 60/40; v/v). Se separan dos compuestos.

244

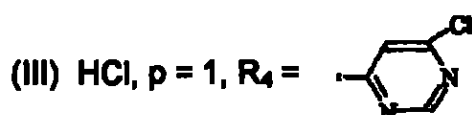
- el compuesto menos polar, *terc*-butil 4-(4-cloropirimidin-2-il)-1-piperazincarboxilato, del cual se obtienen 1 75 g,
- el compuesto más polar, *terc*-butil 4-(2-cloropirimidin-4-il)-1-piperazincarboxilato, del cual se obtienen 12 9 g, y que se usa como está

B) X Clorhidrato de 4-cloro-2-(1-piperazinil)pirimidina

Una mezcla de 1 75 g del compuesto menos polar obtenido en el paso anterior y 100 ml de solución de éter clorhídrico 2N en 10 ml de MeOH se deja en agitación a TA por 18 horas. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado en éter y el producto cristalino formado es aislado con succión. Esto produce 1 6 g del producto esperado.

Preparación 3 13

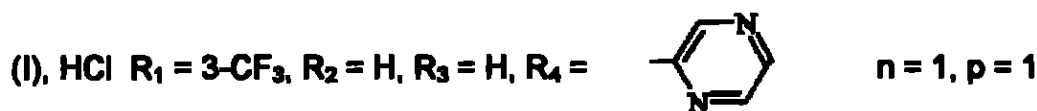
Clorhidrato de 6-cloro-4-(1-piperazinil)pirimidina



Una solución de 14 8 g de 4,6-dicloropirimidina en 100 ml de acetonitrilo es enfriada a 0-5°C, se agrega una solución de 20 g de piperazina anhidra en 200 ml de acetonitrilo durante 30 minutos y la mezcla se deja en agitación a 0-5°C por 2 horas. Se concentra al vacío, el residuo es recuperado con 100 ml de NaOH 2N y se extrae con éter, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. Se forma el clorhidrato, produciendo 15 g del producto esperado.

EJEMPLO 1 Compuesto No 1

Clorhidrato de 2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-1-etanona, 2H₂O

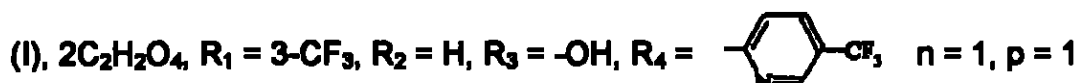


Una mezcla de 0.7 g del compuesto obtenido en la preparación 2.1, 0.39 g del compuesto obtenido en la preparación 3.1, 0.39 g de yoduro de potasio y 0.635 g de K_2CO_3 en 30 ml de acetonitrilo se deja en agitación a TA durante la noche. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, la cual se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con agua y con solución de NaCl saturada y es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v). El producto obtenido se recupera en solución de éter clorhídrico 2N y, después de trituración, el precipitado formado se aísla mediante succión. Esto produce 0.42 g del producto esperado.

Espectro de Masa $MH^+ = 434.3$

EJEMPLO 2 Compuesto No 2

Dioxalato de 1-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piridil]-2-[4-(5-trifluorometil)-2-piridil]-1-piperazinil]-1-etanona

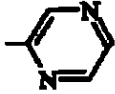


Una mezcla de 0.8 g del compuesto obtenido en la preparación 2.2, 0.575 g de 1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]piperazina, 0.413 g de yoduro de potasio y 0.688 g de K_2CO_3 en 20 ml de acetonitrilo se deja en agitación a TA durante 2 horas. Se adiciona solución saturada de K_2CO_3 , la mezcla se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con agua y con solución de NaCl saturada y es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (96/4, v/v). El producto obtenido se recupera en éter, se adicionan 0.384 g de ácido oxálico, el sistema se tritura y el precipitado formado se aísla mediante succión. Esto produce 1.27 g del producto esperado, $p.f. = 173^\circ C$.

EJEMPLO 3 Compuesto No 3

1-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piridil]-3-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-propanona 1.5 oxalato, 1.5 H_2O

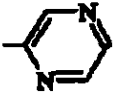
✓ 244

(I), 1.5 C₂H₂O₄, R₁ = 3-CF₃, R₂ = H, R₃ = -OH, R₄ =  n = 2, p = 1

Una mezcla de 0.5 g del compuesto obtenido en la preparación 2.3, 0.660 g del compuesto obtenido en la preparación 3.1, 0.4 g de trietilamina y 0.23 g de yoduro de potasio en 10 ml de acetonitrilo, se calienta a 70°C durante 60 horas. Se adiciona agua a la mezcla de reacción, la cual se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con solución saturada de K₂CO₃, con agua y con solución de NaCl saturada y es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (94/6, v/v). 0.77 g del producto obtenido se recupera en éter, se adiciona 0.28 g de ácido oxálico, y el precipitado formado se aísla mediante succión. Esto produce 0.762 g del producto esperado, p f = 113°C.

EJEMPLO 4 Compuesto No 4

1-[4-(aminometil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona

(I), R₁ = 3-CF₃, R₂ = H, R₃ = -CH₂NH₂, R₄ =  n = 1, p = 1

A) 1-[2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]acetil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendin carbonitrilo

Una mezcla de 3.42 g del compuesto obtenido en la preparación 2.6, 1.7 g del compuesto obtenido en la preparación 3.1, 1.7 g de yoduro de potasio y 1.42 g de K₂CO₃ en 50 ml de acetonitrilo se deja en agitación a TA durante 18 horas. La mezcla se concentra al vacío, el residuo se recupera en agua y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo se recupera en EtOH absoluto, y los cristales formados se aíslan mediante succión y se lavan con éter. Esto produce 3.5 g del producto esperado, p f = 138°C.

B) 1-[4-(aminometil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona

Una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 0.3 g de níquel Raney®, 20 ml de amoníaco acuoso al 20% y 200 ml de MeOH es hidrogenada a TA a presión atmosférica durante 16 horas. El catalizador es filtrado, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recupera en agua y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 2.17 g del producto esperado seguido de recristalización a partir de AcOEt, p f = 155°C.

Espectro de Masa MH⁺ = 463.4

¹H NMR DMSO-d₆ δ (ppm) 1.0 a 1.2 m 2H, 1.6 a 2.2 m 4H, 2.4 a 4.0 m 16H, 7.4 a 7.7 m 4H, 7.79 d 1H, 8.06 dd 1H, 8.29 d 1H

El compuesto No. 4 del Ejemplo 4 también se puede obtener mediante las dos etapas siguientes:

A') ter-butil [1-[2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]acetil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-pipendil]metilcarbamato

Una mezcla de 2.8 g del compuesto obtenido en la preparación 2.7, 1.25 g del compuesto obtenido en la preparación 3.1, 1.1 g de yoduro de potasio y 1.8 g de K₂CO₃ en 30 ml de acetonitrilo, se deja en agitación a TA durante 3 horas. Se adiciona una solución saturada de K₂CO₃, la mezcla se extrae con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v). Esto produce 1.75 g del producto esperado.

B') 1-[4-(aminometil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona

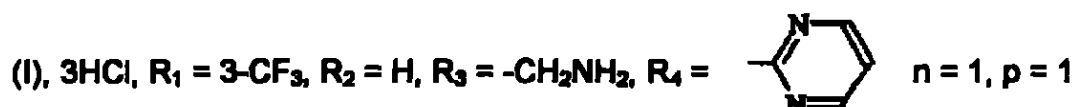
Una mezcla de 1.7 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 50 ml de una solución de HCl en éter 2N y 30 ml de MeOH se deja en agitación a TA durante 4 horas. Se concentra al vacío, el residuo se recupera en agua, la fase acuosa se lava con AcOEt, la fase acuosa se hace alcalina mediante la adición de K₂CO₃, la mezcla se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl y es secada sobre Na₂SO₄ y

el solvente es evaporado al vacío. El producto cristaliza a la evaporación en AcOEt y los cristales formados son aislados mediante succión. Esto produce 1.05 g del producto esperado, $p.f = 152-153^{\circ}\text{C}$.

Espectro de Masas $MH^+ = 463.3$

EJEMPLO 5 Compuesto No 5

1-[4-(aminometil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-1-etanona triclóridrato



A) 1-[2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]acetil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarbonitrilo

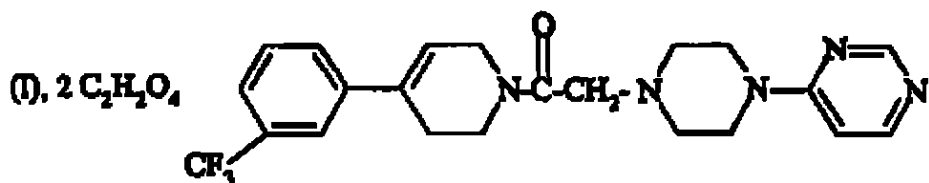
Una mezcla de 1.28 g del compuesto obtenido en la preparación 2.6, 1.1 g de 2-(1-piperazinil)pirimidina, 1.23 g de K_2CO_3 y 0.79 g de yoduro de potasio en 30 ml de acetonitrilo se deja en agitación a TA durante 4 horas. Se concentra al vacío, el residuo se recupera en agua y se extrae con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel H, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (100/1, v/v). Esto produce 0.9 g del producto esperado.

B) 1-[4-(aminometil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-1-etanona triclóridrato

Una mezcla de 0.9 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 0.1 g de níquel Raney®, 10 ml de amoníaco acuoso al 20% y 50 ml de MeOH es hidrogenada a TA a presión atmosférica durante 4 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recupera en agua y se extrae con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo se recupera en una solución de HCl en éter 2N y el precipitado formado se aísla mediante succión. Esto produce 0.74 g del producto esperado después de secado al vacío, $p.f = 198-202^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 6 Compuesto No 27

Dioxalato de 2-[4-(4-pirimidinil)-1-piperazinil]-1-[4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-pindil]-1-etanona

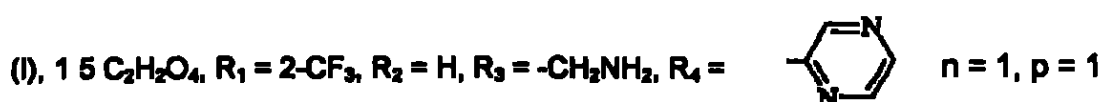


Una mezcla de 0.87 g del compuesto No 11, 5 ml de solución HCl al 35% y 9 ml de ácido acético se calienta a 110°C por 1 hora. Después del enfriamiento a TA, se adiciona solución de K₂CO₃ al 5%, la mezcla se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con solución de NaCl saturada y es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (95/5, v/v). 0.7 g del producto obtenido se recuperan en MeOH, se adiciona 0.12 g de ácido oxálico, el sistema se deja en cristalización, y el precipitado formado se aísla mediante succión. Esto produce 0.502 g del producto esperado, p f = 160°C.

Espectro de Masas MH⁺ = 432.3

EJEMPLO 7 Compuesto No 30

1-[4-(aminometil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1-piperidinil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona 1.5 oxalato, 0.5 H₂O



A) 1-[2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]acetil]-4-[2-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarbonitrilo 1.5 oxalato

Una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la preparación 2.10, 0.496 g del compuesto obtenido en la preparación 3.1, 0.51 g de yoduro de potasio y 0.836 g de K₂CO₃ en 20 ml de acetonitrilo se deja en agitación a TA durante la noche. Se concentra al vacío, el residuo se recupera en agua y se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con agua y solución

saturada de NaCl y es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v). 0.29 g del producto obtenido se recupera en MeOH, se adicionan 0.057 g de ácido oxálico y el precipitado formado se aísla mediante succión. Esto produce 0.081 g del producto esperado, p f = 125-126°C

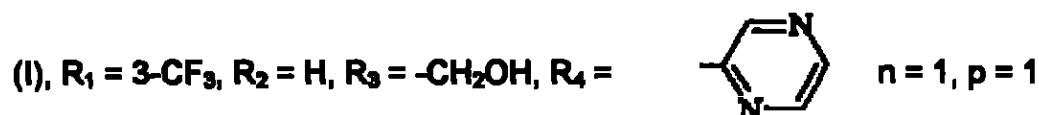
B) 1-[4-(aminometil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona 1.5 oxalato, 0.5 H₂O

Una mezcla de 0.8 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 0.08 g de níquel Raney®, 20 ml de amoníaco acuoso al 20% y 100 ml de MeOH es hidrogenada a TA a presión atmosférica durante 36 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recupera en agua y se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con solución de NaCl saturada y es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (90/10, v/v). 0.28 g del producto obtenido se recupera en AcOEt, se adiciona 0.054 g de ácido oxálico y el precipitado formado se aísla mediante succión. Esto produce 0.26 g del producto esperado.

Espectro de Masas MH⁺ = 463.4

EJEMPLO 8 Compuesto No 32

1-[4-(hidroximetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona



Una mezcla de 0.6 g del Compuesto No 31 y 0.14 g de perlas de KOH en 10 ml de MeOH y 5 ml de agua se calienta a 70°C durante 10 minutos. Después del enfriamiento hasta TA, el producto cristalino formado se aísla mediante succión, se lava con agua y es secado. Esto produce 0.3 g del producto esperado, p f = 223°C

Espectro de Masas MH⁺ = 464.4

EJEMPLO 9 Compuesto No 33

1-[4-(dimetilamino)metil]4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona



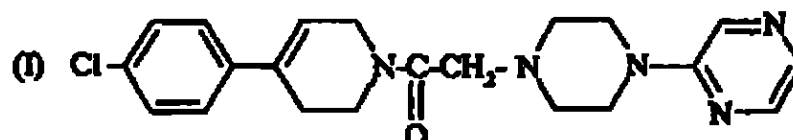
Una mezcla de 0 85 g del Compuesto No 4 obtenido en el Ejemplo 4, 0 28 ml de solución acuosa de formaldehído al 37%, 3 8 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 3 gotas de ácido acético en 50 ml de THF se deja en agitación a TA durante la noche La mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se recupera en 100 ml de agua y el sistema se calienta a 80°C por 30 minutos Después del enfriamiento hasta TA, la mezcla de reacción se hace alcalina a pH=9 mediante la adición de una solución de NaOH al 10% y se extrae con DCM La fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío Esto produce 0 55 g del producto esperado después de recnstalización en éter, p f = 118°C

Espectro de Masas MH⁺ = 491 4

¹H NMR DMSO-d₆ δ (ppm) 1 6-2 3 m 10H, 2 35-2 7 m 6H, 2 8-3 3 m 4H, 3 4-4 0 m 6H, 7 4-8 4 m 7H

EJEMPLO 10 Compuesto No 36

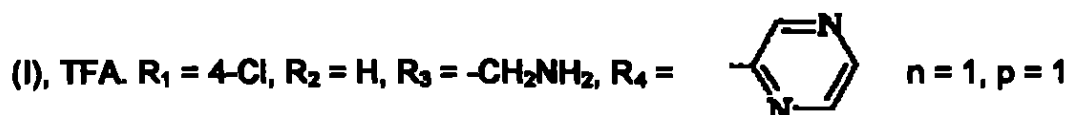
1-[4-(Clorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-pindil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona



Una mezcla de 0 907 g del Compuesto No 35 y 0 913 g de ácido paratoluensulfónico en 20 ml de tolueno se calienta a 118°C por 24 horas Después del enfriamiento hasta TA, se adiciona una solución de K₂CO₃ al 5%, el sistema se extrae con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío El residuo es cromatografiado sobre silica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v) Esto produce 0 55 g del producto esperado después de la recnstalización a partir de una mezcla de DCM/iso éter, p f = 139-141°C

EJEMPLO 11 Compuesto No 37

Trifluoroacetato de 1-[4-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona



A) 4-(4-clorofenil)-1-[2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]acetil]-4-pipendincarbonitrilo

Una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la preparación 2 14, 0 56 g del compuesto obtenido en la preparación 3 1, 0 56 g de yoduro de potasio y 0 47 g de K_2CO_3 en 20 ml de acetonitrilo se deja en agitación a TA durante la noche. Se concentra al vacío, el residuo se recupera en agua y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. Esto produce 1 51 g del producto esperado que se usa como está.

B) Trifluoroacetato de 1-[4-(aminometil)-4-fenil-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona trifluoroacetato y 1-[4-(aminometil)-4-(4-clorofenil)-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona

Una mezcla de 1 51 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 0 15 g de rodio sobre alumina en 100 ml de MeOH es hidrogenada a TA a presión atmosférica durante 36 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado se concentra al vacío. El residuo es cromatografiado sobre silica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH/ H_2O (100/5/0 5, v/v/v). El producto obtenido se recupera, en forma de dos componentes, en EtOH, se adiciona solución de éter clorhídrico 2N y el precipitado formado se aísla mediante succión. El precipitado se disuelve en agua, la fase acuosa se lava con DCM, la fase acuosa se hace alcalina mediante la adición de solución de NaOH al 10% y se extrae con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo se recristaliza a partir de AcOEt para dar 0 14g de la mezcla de los dos compuestos, que

contiene 21.6% de un compuesto y 75.5% del Compuesto No 37. Se emplea HPLC preparativa para separar los dos compuestos. Se emplea un aparato de HPLC preparativa Delta Prep 4000 con una columna PROCHROM con compresión dinámica axial, con un diámetro de 50 mm, y 380 g de fase estacionaria Kromasil®, comprimida a una presión de 70 bares (70×10^5 Pa). La fase móvil es un gradiente de la mezcla de un eluyente A ($H_2O + TFA$ 0.1%) y de un eluyente B (acetonitrilo/ H_2O (90% + 10%) + TFA 0.1%) y la velocidad de flujo es 122 ml/min. La detección UV se lleva a cabo a una longitud de onda de 254 nm. Después que 0.122 g de la mezcla han sido separados, el producto es:

- 0.037 g de un compuesto identificado como 1-[4-(aminometil)-4-fenil-1-piperidil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona trifluoroacetato. RT = 13 min,

Espectro de Masas $MH^+ = 395.4$

- 0.15 g del Compuesto No 37. RT = 15.9 min,

Espectro de Masas $MH^+ = 429.4$

EJEMPLO 12 Compuesto No 57

1-[4-[(metilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona



A) *terc*-butilmetil [[1-[2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]acetil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]metil]carbamato

Una mezcla de 10 g del compuesto obtenido en la preparación 2.20, 3.7 g del compuesto obtenido en la preparación 3.1, 3.7 g de yoduro de potasio y 6.2 g de K_2CO_3 en 200 ml de acetonitrilo se deja en agitación a TA durante 5 horas. Se concentra al vacío, el residuo se recupera en agua y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel H, eluyendo con DCM y posteriormente con una mezcla de DCM/MeOH (100/2, v/v). Esto produce 10.7 g del producto esperado.

252

B) 1-[4-(metilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona

Una solución de 8 g del compuesto obtenido en el paso anterior en 100 ml de MeOH se mezcla con 300 ml de solución éter clorhídrico 2N y se deja en agitación a TA durante la noche. Se concentra al vacío, el residuo se recupera con solución de NaOH al 10% y se extrae con AcOEt, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel H, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH/agua (100/5/0.5, v/v/v). Esto produce 4.5 g del producto esperado después de la cristalización a partir de isoéter, p f = 137-139°C

Espectro de Masas MH⁺ = 491.4

¹H NMR DMSO-d₆ δ (ppm) 1.10 s 1H, 1.6-2.3 m 7H, 2.4-3.8 m 16H, 7.4-7.75 m 4H, 7.8 d 1H, 8.15 dd 1H, 8.3 d 1H

EJEMPLO 13 Compuesto No 58

1-[4-(isopropilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona



Una mezcla de 1 g del Compuesto No 4, 0.16 ml de acetona y 5 gotas de ácido acético en 10 ml de THF, se mezcla a TA con 0.5 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja en agitación a TA durante la noche. Posteriormente, se adicionan 20 ml de MeOH y la mezcla se calienta a 55°C por 1 hora. Se concentra al vacío, el residuo se recupera con solución de NaOH al 30% y se extrae con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (93/7, v/v). Esto produce 0.511 g del producto esperado después de la cristalización a partir de éter, p f = 140-141°C

Espectro de Masas MH⁺ = 505.3

EJEMPLO 14 Compuesto No 59

255

Tndlorhidrato de 1-[4-[(N-metilisopropilamino)metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona

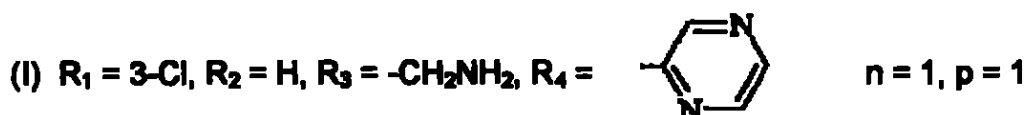


Una mezcla de 0.36 g del Compuesto No 58, 0.08 ml de solución de formaldehído acuoso y 5 gotas de ácido acético en 10 ml de THF, se mezcla a TA con 0.605 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja en agitación a TA durante 4 horas. Postenormente, se adicionan 10 ml de MeOH y la mezcla se calienta 60°C por 1 hora. Se concentra al vacío, el residuo se recupera con solución de NaOH al 30% y se extrae con DCM, el extracto es secado sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío. El residuo es cromatografiado sobre sílica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (96/4, v/v). El producto obtenido se recupera en solución de éter clorhídrico 2N y el precipitado formado se aísla mediante succión. Esto produce 0.233 g del producto esperado después de la cristalización a partir de éter, $p.f. = 185\text{-}200^\circ\text{C}$.

Espectro de Masas $\text{MH}^+ = 519.3$

EJEMPLO 15 Compuesto No 65

1-[4-(aminometil)-4-[3-(clorofenil)-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona



A) 4-(clorofenil)-1-[2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]acetil]-4-pipendin-carbonitrilo

Una mezcla de 2.3 g del compuesto obtenido en la preparación 2.21, 1.3 g del compuesto obtenido en la preparación 3.1, 1.3 g de yoduro de potasio y 2.2 g de K_2CO_3 en 40 ml de acetonitrilo, se deja en agitación a TA durante la noche. Se adiciona agua a la mezcla de reacción, la cual se extrae con AcOEt, la fase orgánica se lava con solución saturada de K_2CO_3 y con agua y es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío.

El residuo es cromatografiado sobre silica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v) Esto produce 2 3 g del producto esperado

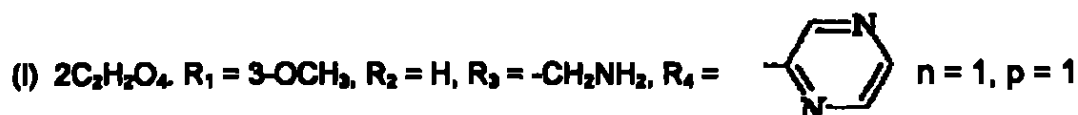
B) 1-[4-(aminometil)-4-[3-(clorofenil)-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona

Una mezcla de 0 62 g del compuesto obtenido en el paso anterior y 0 6 g de níquel Raney® en 30 ml de MeOH es hidrogenada a 28°C a presión atmosférica durante 8 horas El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado al vacío El residuo es cromatografiado sobre alumina, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v) Esto produce 0 121 g del producto esperado después de recristalización a partir de la mezcla DCM/iso éter, p f = 138-139°C

Espectro de Masas $MH^+ = 429.3$

EJEMPLO 16 Compuesto No 69

1-[4-(aminometil)-4-(3-metoxifenil)-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona dioxalato



A) 4-(3-metoxifenil)-1-[2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]acetil]-4-pipendin-carbonitrilo

Una mezcla de 1 2 g del compuesto obtenido en la preparación 2 22, 0 675 g del compuesto obtenido en la preparación 3 1, 0 68 g de yoduro de potasio y 1 2 g de K_2CO_3 en 30 ml de acetonitrilo, se deja en agitación a TA durante 4 horas Se adiciona agua, la mezcla se extrae con DCM, la fase orgánica se lava con solución saturada de K_2CO_3 y con agua y es secada sobre Na_2SO_4 y el solvente es evaporado al vacío El residuo es cromatografiado sobre silica gel, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (97/3, v/v) Esto produce 1 5 g del producto esperado, del cual una porción se recristaliza a partir de iso éter, p f = 108°C

B) 1-[4-(aminometil)-4-[3-(metocifenil)-1-pipendil]-2-[4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]-1-etanona dioxalato

Una mezcla de 1.3 g del compuesto obtenido en el paso anterior, 0.2 g de níquel Raney® y 10 ml de solución acuosa de amoníaco concentrado en 70 ml de MeOH es hidrogenada a 31°C a presión atmosférica durante 30 horas. El catalizador es filtrado y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recupera en HCL 1N, la fase acuosa se lava con AcOEt, la fase acuosa se hace alcalina mediante la adición de una solución de NaOH al 10%, la mezcla se extrae con DCM, la fase orgánica es secada sobre Na₂SO₄ y el solvente es evaporado al vacío. 0.2 g del producto obtenido se recupera en éter, se adicionan 0.042 g de ácido oxálico y el precipitado formado, seguido de la inturación, se aísla mediante succión. Esto produce 0.19 g del producto esperado, p f = 120°C

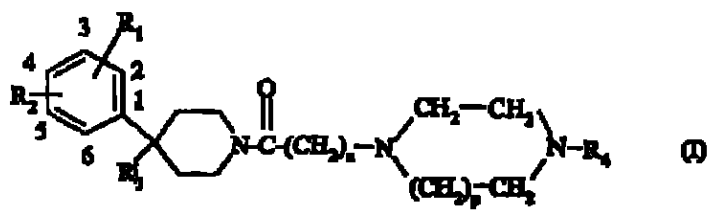
Espectro de Masas MH⁺ = 425.4

La siguiente Tabla ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de los compuestos según la invención

En esta Tabla

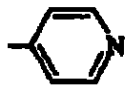
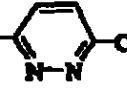
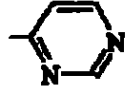
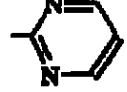
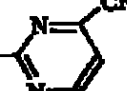
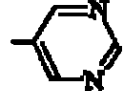
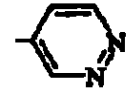
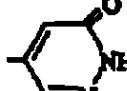
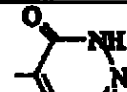
- el valor R₃ = doble enlace indica que R₃, junto con el átomo de carbono adyacente del anillo pipendina, forma un doble enlace, como se ilustra en el Ejemplo 6,
- Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, n-Pe e i-Pe representan, respectivamente, los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo e isopentilo

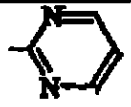
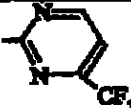
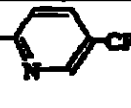
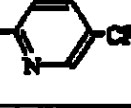
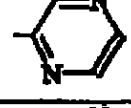
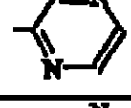
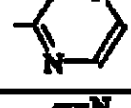
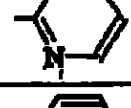
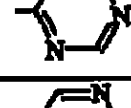
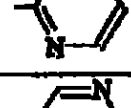
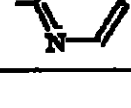
TABLA 1



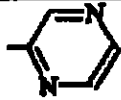
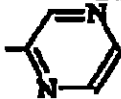
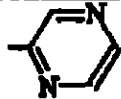
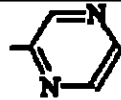
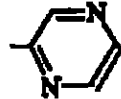
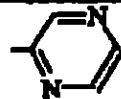
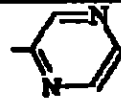
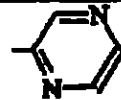
Compuesto No.	n	p	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P, °C solvente de recristalización de sal
1	1	1	3-CF ₃	H	H		MeH ⁺ HCl éter 434.3
2	1	1	3-CF ₃	H	-OH		173, dicolato éter -
3	2	1	3-CF ₃	H	-OH		113, 1.5 colato éter -
4	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NE ₂		155 AcOEt 463.4
5	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NE ₂		198-202; 3 HCl éter
6 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		145-146 DCM/iso éter
7 (b)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		105, colato éter

28 257

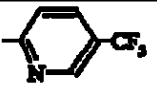
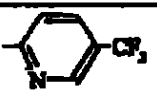
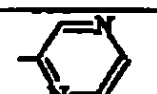
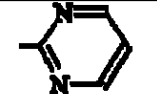
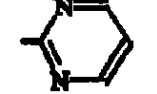
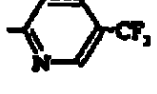
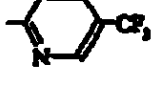
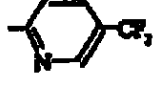
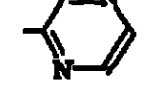
8 (b)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		144 (dec.); trioxalato éter
9 (b)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		102, dioxalato éter
10 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		99 DCM/iso éter
11 (b)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		2,5 oxalato éter 450.3 (base)
12 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		126 DCM/iso éter
13 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		133-134 DCM/iso éter
14 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		137 DCM/iso éter
15 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		128-130 DCM/iso éter
16	1	1	3-CF ₃	H	-OH		TFA - 450.4
17 (n)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		140-200 iso éter
18 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		189-191 DCM/iso éter

19 (a)	1	2	3-CF ₃	H	-OH		135 DCM/iso éter
20 (b)	1	2	3-CF ₃	H	-OH		98-102; oxalato éter / pentano -
21	1	2	3-CF ₃	H	-OH		147-149 DCM/iso éter -
22 (c)	2	2	3-CF ₃	H	-OH		125-126; 2HCl éter 545.4
23 (d)	1	1	3-CF ₃	H	-OMe		92-104; 3HCl éter -
24 (e)	1	1	3-CF ₃	H	-NMe ₂		2 oxalato éter/MeOH 477.5
25 (f)	1	1	3-CF ₃	H	-CONH ₂		178-185; 3HCl éter 477.5
26 (g)	1	1	2-CF ₃	H	-OH		218 iso éter -
27 (h)	1	1	3-CF ₃	H	Enlace Doble		160; dimoxalato MeOH 432.3
28 (i)	1	1	3-CF ₃	H	Enlace Doble		164; oxalato MeOH 432.4
29 (j)	1	1	2-CF ₃	H	Enlace Doble		196; oxalato MeOH 432.4

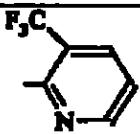
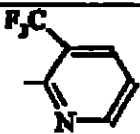
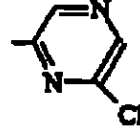
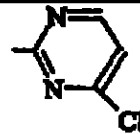
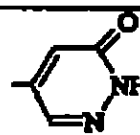
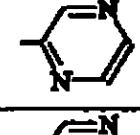
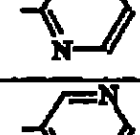
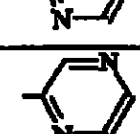
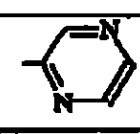
259

30	1	1	2-CF ₃	H	-CH ₂ NH ₂		15 oxalato AcOBt 463.4
31 (k)	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ OCOMe		2 HCl éter 306.4
32	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ OH		223 agua 464.4
33	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NMe ₂		118 éter 491.4
34 (l)	1	1	4-CF ₃	H	-OH		131 132 iso éter /DCM -
35 (m)	1	1	4-Cl	H	-OH		190-191 iso éter/DCM -
36	1	1	4-Cl	H	Enlace Doble		139-141 iso éter/DCM -
37	1	1	4-Cl	H	-CH ₂ NH ₂		TFA 429.4
38 (n)	1	1	3-CH ₃	H	-OH		176 acetonitrilo
39 (o)	1	1	3-CH ₃	H	Enlace Doble		133 iso éter -
40 (p)	1	1	3-OCH ₃	H	-OH		133 iso éter/DCM 412.4
41 (q)	1	1	3-OCH ₃	H	Enlace Doble		191-192, oxalato MeOH 394.3 (base)

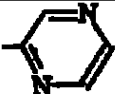
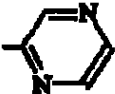
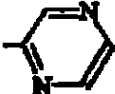
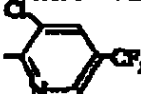
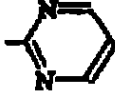
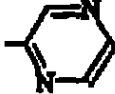
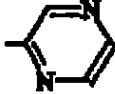
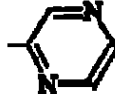
26

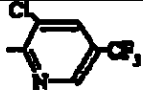
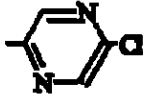
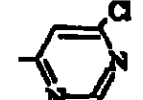
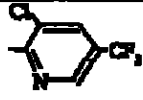
42 (r)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	-OH		174-176 DCM/iso éter/hexano -
43 (a)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	Enlace Doble		128-147, 1.5 ocalato MeOH/ éter 533 3 (base)
44 (g)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	-OH		167-169 DCM/iso éter -
45 (l)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	Enlace Doble		160-170, 3 HCl éter -
46 (s)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	-OH		178-179 MeOH/iso éter -
47 (u)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	Enlace Doble		239-241, 2 HCl éter -
48	1	2	3-CF ₃	4-Cl	-OH		124 iso éter -
49 (v)	1	2	3-CF ₃	4-Cl	Enlace Doble		133-164; 1.5 ocalato iso éter/MeOH -
50 (w)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	-NHCOMe		209-210, ocalato MeOH/ éter -
51 (x)	1	1	3-OCF ₃	H	-OH		133 iso éter 466.4 (base)

261

52 (b)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		201-202, 1,5 molaleto MeOH -
53 (y)	1	1	3-CF ₃	H	Enlace Doble		95-108; 1,5 HCl éter 499 4
54 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		161 iso éter 484.3
55 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		129 iso éter
56 (z)	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NH ₂		3 HCl éter 479.4
57	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NHMe		137 139 iso éter 477 4
58	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NH-Pr		140-141 éter 505.3
59	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ N(Me)-Pr		185-200; 3HCl éter 519.3
60 (aa)	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NH-Ba		111-112 éter 519.3
61 (ab)	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ N(Me)-Bu		148-190; 3HCl éter 533 3

264

62 (m)	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NEt ₂		98; iso éter / heptano 519 3
63 (m)	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NH-Pe		137-138; éter 533.4
64 (sb)	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ N(Me)-Pe		3 HCl, éter 533 3
65	1	1	3-Cl	H	-CH ₂ NEt ₂		138-139 DCM/iso éter 429 3
66 (s)	1	1	3-CF ₃	H	-CH ₂ NEt ₂		204-214, 3 HCl éter 564.3
67 (w)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	-NHCOMe		162-165 MeOH/iso éter -
68 (w)	1	1	3-CF ₃	4-Cl	-NHCOMe		112-134 iso éter / hexano -
69	1	1	3-OCH ₃	H	-CH ₂ NEt ₂		120; diacétate éter 425.4
70 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		HCl éter 463 3
71 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		186 DCM/iso éter 517 3
72 (ac)	1	1	3 CF ₃	H	-CO-N 		176-177 iso éter 517.6

73 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		95-96 DCM/iso éter 551.2
74 (a)	1	1	3-CF ₃	H	OH		163 DCM/iso éter 484.3
75 (a)	1	1	3-CF ₃	H	-OH		171-172 DCM/iso éter 484.3
76 5 65 (c)	2	1	3-CF ₃	H	-OH		2HCl éter 565.3

- (a) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 2 y el compuesto correspondiente de formula (III)
- (b) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 2 y el compuesto correspondiente de formula (III)
- (c) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 3 y el compuesto correspondiente de formula (III)
- (d) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 4 y el compuesto correspondiente de formula (III)
- (e) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 5 y el compuesto correspondiente de formula (III)
- (f) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 8 y el compuesto correspondiente de formula (III)

(g) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 9 y el compuesto correspondiente de fórmula (III)

(h) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir del compuesto No 11

(i) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir del compuesto No 12

(j) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir del compuesto No 26

(k) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 11 y el compuesto correspondiente de fórmula (III)

(l) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 12 y el compuesto correspondiente de fórmula (III)

(m) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 13 y el compuesto correspondiente de fórmula (III)

(n) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 15 y el compuesto correspondiente de fórmula (III)

(o) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir del compuesto No 38

(p) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 16 y el compuesto correspondiente de fórmula (III)

23 265

(q) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir del compuesto No 40

(r) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 17 y el compuesto correspondiente de formula (III)

(s) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir del compuesto No 42

(t) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, a partir del compuesto No 44

(u) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, a partir del Ejemplo 46

(v) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir del compuesto No 48

(w) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 18 y el compuesto correspondiente de formula (III)

(x) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 19 y el compuesto correspondiente de formula (III)

(y) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a partir del compuesto No 52

(z) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en los pasos A' y B' del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la preparación 2 7 y el compuesto correspondiente de formula (III)

(aa) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, a partir del compuesto No 4 y el aldehído correspondiente

268

(ab) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 14

(ac) Compuesto preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la preparación 223 y el compuesto correspondiente de fórmula (III)

Los compuestos según la invención fueron sometidos a estudios bioquímicos

Cultivo de Célula

La cepa SH-SY-5Y (neuroblastoma humano) es cultivada convencionalmente en un medio de cultivo DMEM (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco) (Gibco BRL, Francia) que contiene FCS (5%) (suero de ternero fetal) (Boehringer Mannheim, Alemania), piruvato de sodio (1 mM), anti-PPLO (5 ml) (agente antimicoplasma Tylocine® preparada en una solución salina normal, 6 000 µg/ml) y glutamina (4 mM) en frascos de cultivo recubiertos de colágeno (Becton Dickinson, Francia)

La cepa patrón SK-N-BE (neuroblastoma humano) y el clon Bep 75 que expresa el receptor p75^{NTR} humano (SK-N-BE Bep 75) son cultivados convencionalmente en un medio de cultivo DMEM que contiene FCS (5%), piruvato de sodio (1 mM), anti-PPLO (5 ml), gentamicina (0.1 mg/ml) y glutamina (4 mM)

Estudio del ligamiento de ¹²⁵I-NFG al receptor p75^{NTR}

El estudio del ligamiento de ¹²⁵I-NFG (factor de crecimiento neuronal radiomarcado con yodo-125) se realiza en una suspensión celular de dos cepas SH-SY-5Y y SK-N-B Bep 75 según el método descrito por Weskamp (Neuron, 1991, 6, 649-663). El ligamiento no específico se determina mediante la medida del ligamiento total después de una hora de preincubación con las células a 37°C en presencia de NGF no radiomarcada (1 µM). El ligamiento específico se calcula mediante la diferencia entre la medida de ligamiento total y la medida de ligamiento no específico. Los

experimentos de competencia se realizan usando una concentración de ^{125}I -NFG de 0.3 nM. Las concentraciones que inhiben en 50% (IC_{50}) el ligamiento de ^{125}I -NFG al receptor p75^{NTR} de los compuestos según la invención son bajas y varían de 10^{-8} a 10^{-11} M.

Medida de Apoptosis

Las células (cepas de neuroblastoma SH-SY-5Y y SK-N-BE Bep 75) son establecidas en discos de petri de 35 mm de diámetro (Biocoat collagen I) (10^5 células/agujero) en un medio de cultivo que contiene 5% de CFS por 24 h. El medio de cultivo es luego removido, las células son enjuagadas con PBS (Solución salina amortiguada de fosfato de Dulbencco) y, ya sea en un medio fresco que contiene 5% de CFS o medio que contiene NFG a una concentración de 10 ng/ml, se agrega en presencia o ausencia de los compuestos según la invención. Los niveles de apoptosis son medidos 48 horas después de los tratamientos en el caso de la cepa SH-SY-5Y y 24 horas después en el caso de la cepa SK-N-BE Bep 75 mediante la cuantificación de las histonas citoplásmicas asociadas con los fragmentos de ADN (detección de muerte celular de ELISA, Boehringer Mannheim, Alemania). Los niveles de apoptosis son expresados como cantidad de oligonucleosomas/105 células $\pm$ SD. Cada valor corresponde a la media de 9 puntos experimentales distribuidos en 3 experimentos independientes. Los compuestos de fórmula (I) exhiben actividad inhibidora de apoptosis inducida por NGF con valores de IC_{50} que varían de 10^{-8} a 10^{-11} M.

Así, el ligamiento de los compuestos según la invención al receptor p75^{NTR} produce, por una parte, a nivel bioquímico, la inhibición de la dimenzación del receptor inducido por neurotrofinas y, por otra parte, a nivel celular, la inhibición del efecto proapoptótico mediado por el receptor p75^{NTR} .

Los compuestos según la invención pueden por lo tanto usarse para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados para la prevención o tratamiento de cualquier patología en donde el receptor p75^{NTR} está involucrado.

Así, en otro de sus aspectos, la invención provee medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este con

un ácido farmacéuticamente aceptable, o alternativamente un solvato o un hidrato del compuesto de fórmula (I)

De este modo, los compuestos según la invención se pueden usar, en humanos o en animales, para el tratamiento o prevención de varias condiciones dependientes de p75^{NTR} tales como enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas como demencia senil, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, síndrome de Down, enfermedades prión, amnesia, esquizofrenia, esclerosis lateral amotrófica, esclerosis múltiple, condiciones cardiovasculares tales como daño cardíaco post-isquémico, cardiomiopatías, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, isquemia cardíaca, infarto cerebral, neuropatías periféricas (de origen diabético, traumático o iatrogénico), daño al nervio óptico y a la retina, trauma de la médula espinal y trauma craneano; arterosclerosis, estenosis, cicatrización, alopecia

Los compuestos según la invención también se pueden usar en el tratamiento de cánceres tales como los de pulmón, de la tiroides, del páncreas, de la próstata, del intestino delgado y del colon, de seno, en el tratamiento de tumores, de metástasis y de leucemias

Los compuestos según la invención también se pueden usar en el tratamiento de neuropatía crónica y dolor inflamatorio, y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea

Los compuestos según la invención también se pueden usar en el tratamiento de fracturas de huesos y en el tratamiento o prevención de enfermedades de los huesos como osteoporosis

En otro de sus aspectos, la presente invención está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis efectiva de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un hidrato de dicho compuesto, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

Dichos excipientes son seleccionados, segun la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, de excipientes tradicionales que son conocidos por el experto en la técnica

En las composiciones farmaceuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de formula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato segun sea apropiado, puede ser administrado en forma de unidad para administración, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y al humano, comienza por la profilaxis o tratamiento de los desórdenes o enfermedades anteriores

Las formas de unidad apropiadas para administración comprenden las formas para administración oral como tabletas, cápsulas blandas o duras de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular o intranasal, formas para administración mediante inhalación, formas para administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas para administración reactal e implantes Para aplicación tópica, los compuestos segun la invención se pueden usar en cremas, geles, ungüentos o lociones

A manera de ejemplo, una forma de unidad para administración de un compuesto segun la invención en forma de tableta puede comprender los siguientes componentes

Compuesto de la invención	50 0 mg
Manitol	223 75 mg
Sodio croscarmelosa	6 0 mg
Almidón de maíz	15 0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2 25 mg
Estearato de magnesio	3 0 mg

Para administración oral, la dosis de principio activo administrada por día puede ser hasta 0 01 a 100 mg/kg, en dosis simple o divididas, preferiblemente 0 02 a 50 mg/kg

220

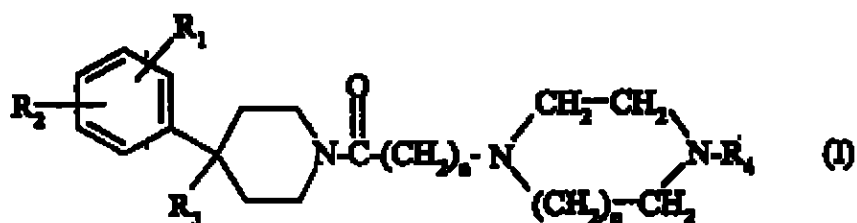
Puede haber casos particulares en los cuales son apropiadas dosis más grandes o más pequeñas, tales dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica tradicional, la dosis apropiada para cada paciente es determinada por el doctor según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, en otro de sus aspectos, también está relacionada con un método para el tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración a un paciente, de una dosis efectiva de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus hidratos o solvatos.

223

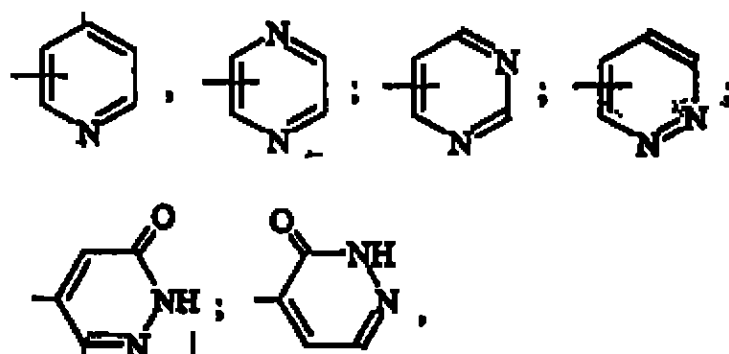
REIVINDICACIONES

1 Compuesto de formula (I)



En la cual

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R₁ representa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alquilo(C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometoxi,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo -OR₅, un grupo -CH₂OR₅, un grupo -NR₆R₇, un grupo -NR₆COR₈, un grupo -NR₆CONR₁₀R₁₁, un grupo -CH₂NR₁₂R₁₃, un grupo -CH₂NR₉CONR₁₄R₁₅, un grupo alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, un grupo -CONR₁₆R₁₇,
- o sino R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,
- R₄ representa un grupo aromático seleccionado de



- estando dichos grupos aromáticos no sustituidos, o estando mono- o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un alquilo(C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometilo,
- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₄), un alquilo(C₁-C₄)carbonilo,
- R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₈ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₉ representa un alquilo(C₁-C₄) o un grupo $-(CH_2)_m-NR_6R_7$,
- m es 1, 2 o 3,
- R₁₀ y R₁₁ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₁₂ y R₁₃ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₅), R₁₃ también puede representar un grupo $-(CH_2)_q-OH$ o un grupo $-(CH_2)_q-S-CH_3$,
- o sino R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un heterociclo seleccionado de azindina, acetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina,
- q es 2 o 3,
- R₁₄ y R₁₅ representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un alquilo(C₁-C₄),
- R₁₆ y R₁₇ representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un alquilo(C₁-C₄), R₁₇ puede también representar u grupo $-(CH_2)_q-NR_6R_7$,

- o sino R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituir un heterociclo seleccionado de acetidina, pirrolidina, morfolina y piperazina, que está no sustituida o sustituida en la posición 4 por un alquilo(C₁-C₄)

en forma de una base o sale de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

2 Compuesto de formula (I) segun la reivindicación 1, caracterizado en que

- R₁ está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metilo, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R₂ representa un átomo de hidrógeno, o sino R₁ está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R₂ está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro, en forma de una base o sale de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

3 Compuesto de formula (I) segun la reivindicación 1, caracterizado en que

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un metoxi, un (acetoxi)metilo, un hidroximetilo, un dimetilamino, un acetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (N-metil-isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (N-metil-isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metil-isopentilamino)metilo, un aminocarbonilo, un acetidin-1-ilcarbonilo, o sino R₃ constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina, en forma de una base o sale de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

4 Compuesto de formula (I) segun la reivindicación 1, caracterizado en que

- R_4 representa un 2-pindilo, un 6-metil-2-pindilo, un 3-(trifluorometil)-2-pindilo, un 5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-pindilo, un 4-pindilo, un 3,5-dicloro-4-pindilo, un 2-pirazinilo, un 5-cloro-2-pirazinilo, un 6-cloro-2-pirazinilo, un 2-pirimidinilo, un 4-(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un 6-cloro-2-pirimidinilo, un 4-pirimidinilo, un 6-cloro-4-pirimidinilo, un 5-pirimidinilo, un 3-pindazinilo, un 6-cloro-3-pindazinilo, un 4-pindazinilo, un 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 3(2H)-pindazinon-4-ilo en forma de una base o sale de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

5 Compuesto de formula (I) segun la reivindicación 1, caracterizado en que

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R_1 está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metilo, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R_2 representa un átomo de hidrógeno, o sino R_1 está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R_2 está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un metoxi, un (acetoxi)metilo, un hidroximetilo, un dimetilamino, un acetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (N-metil-isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (N-metil-isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metil-isopentilamino)metilo, un aminocarbonilo, un acetidin-1-ilcarbonilo, o sino R_3 constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,

- R_4 representa un 2-pindilo, un 6-metil-2-pindilo, un 3-(trifluorometil)-2-pindilo, un 5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-pindilo, un 3-pindilo, un 4-pindilo, un 3,5-dicloro-4-pindilo, un 2-pirazinilo, un 5-cloro-2-pirazinilo, un 6-cloro-2-pirazinilo, un 2-pirimidinilo, un 4-(trifluorometil)-2-pirimidinilo, un 6-cloro-2-pirimidinilo, un 4-pirimidinilo, un 6-cloro-4-pirimidinilo, un 5-pirimidinilo, un 3-pindazinilo, un 6-cloro-3-pindazinilo, un 4-pindazinilo, un 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 3(2H)-pindazinon-4-ilo

en forma de una base o una sal de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

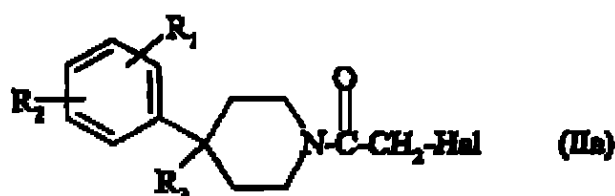
6 Compuesto de formula (I) según la reivindicación 1, caracterizado en que

- n es 1,
- p es 1,
- R_1 está en la posición 2, 3 o 4 del fenilo y representa un radical trifluorometilo, un átomo de cloro, un metoxi o un radical trifluorometoxi y R_2 representa un átomo de hidrógeno, o sino R_1 está en la posición 3 del fenilo y representa un radical trifluorometilo y R_2 está en la posición 4 del fenilo y representa un átomo de cloro,
- R_3 representa un hidroxilo, un dimetilamino, un aminometilo, un (metilamino)metilo, un (dimetilamino)metilo, un (dietilamino)metilo, un (isopropilamino)metilo, un (isobutilamino)metilo, un (isopentilamino)metilo, un (N-metilisopentilamino)metilo, o un aminocarbonilo, o sino R_3 constituye un enlace doble entre el átomo de carbono al cual está unido y el átomo de carbono adyacente del anillo de piperidina,
- R_4 representa un 2-pirazinilo, un 4-pirimidinilo, 3(2H)-pindazinon-5-ilo o 5-(trifluorometil)-2-pindilo,

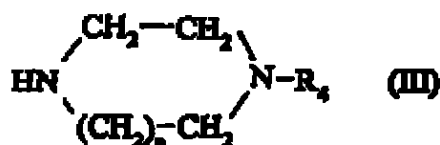
en forma de una base o una sal de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

7 Proceso para la preparación de compuestos de formula (I) segun la Reivindicación 1, en el cual $n = 1$, caracterizado en que

a1) un compuesto de formula



En la cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, con la condición que cuando R_3 contiene una función hidroxilo o amina, estas funciones pueden estar protegidas, reacciona con un compuesto de formula

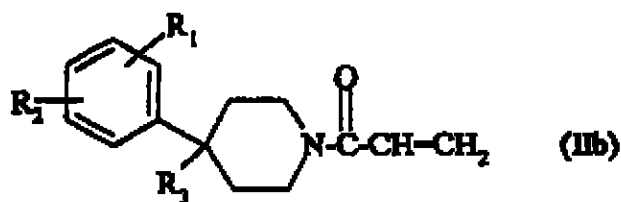


En el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1,

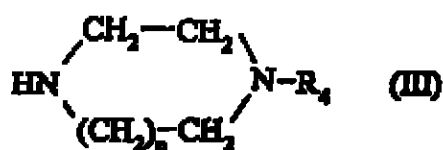
b1) y, después de la desprotección de las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 cuando es apropiado, se obtiene un compuesto de formula (I)

8 Proceso para la preparación de compuestos de formula (I) segun la Reivindicación 1, en el cual $n = 2$, caracterizado en que

a2) un compuesto de formula



En el cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la Reivindicación 1, con la condición que cuando R_3 contiene una función hidroxilo o amina, estas funciones pueden estar protegidas, reacciona con un compuesto de fórmula

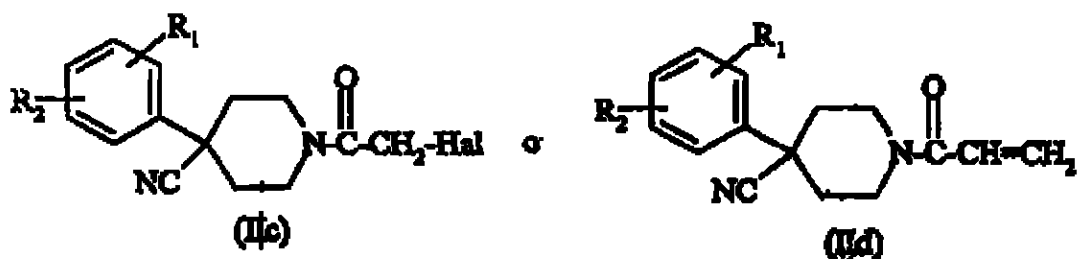


en el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de fórmula (I) en la Reivindicación 1,

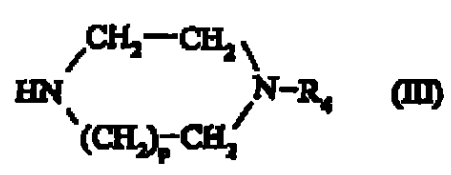
b2) y, después de la desprotección de las funciones hidroxilo o amina presentes en R_3 cuando es apropiado, se obtiene un compuesto de fórmula (I)

9 Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la Reivindicación 1, en la cual R_3 representa un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, en el cual R_{12} y R_{13} representan cada uno hidrógeno, caracterizado en que

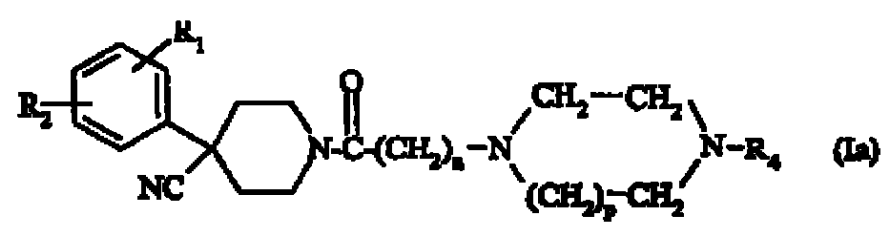
a3) un compuesto de fórmula



En el cual R_1 y R_2 son como se definió para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, reacciona con un compuesto de formula

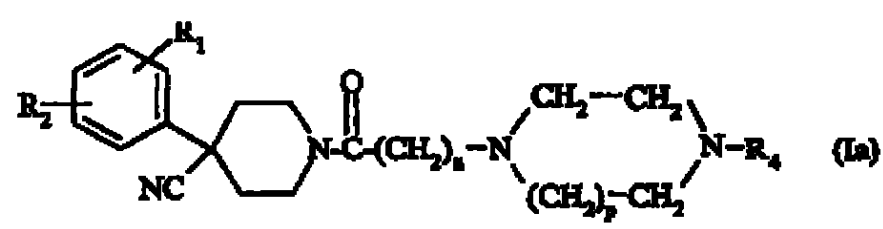


En el cual p y R_4 son como se definieron para un compuesto de formula (I) en la Reivindicación 1, para dar un compuesto de formula



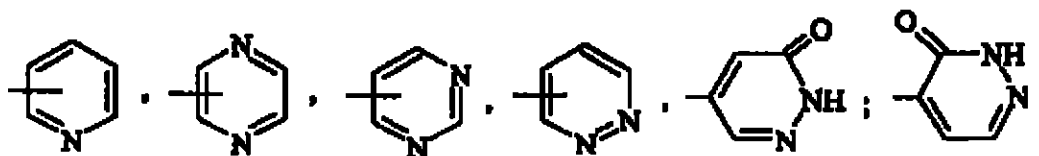
b3) El grupo ciano del compuesto de formula (Ia) es reducido para dar un compuesto de formula (I) en el cual $R_3 = \text{CH}_2\text{NH}_2$

10 Compuesto de formula



En la cual

- n es 1 o 2,
- p es 1 o 2,
- R_1 representa un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), un alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), un radical trifluorometoxi,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R_4 representa un grupo aromático seleccionado de



estando dichos grupos aromáticos no sustituidos, o estando mono- o disustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un radical trifluorometilo,

en forma de una base o una sal de adición con un ácido, o en forma de un hidrato o solvato

11 Medicamento, caracterizado en que comprende un compuesto de formula (I) según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable o sino un hidrato o solvato del compuesto de formula (I)

12 Composición farmacéutica, caracterizada en que comprende un compuesto de formula (I) según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de este compuesto, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

280

TRADUCCIÓN OFICIAL No 400/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 03 DE DICIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C E 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de traspaso confiendo en inglés y español por (1) BONO Françoise, (2) BOSCH Michaël, (3) DOS SANTOS Victor, (4) HERBERT Jean-Marc, (5) NISATO Dino, (6) TONNERRE Bernard, y (7) WAGNON Jean, domiciliados respectivamente en (1) 21, rue Philadelphie de Gerde, FR-31300 TOLOSA, (2) 10 Place des Jurandes FR-34950 MARSILLARGUES, (3) 89, chemin du Bourgidou, FR-34130 VALERGUES, (4) 10, rue de l'Amandier FR-31170 TOURNEFEUILLE, (5) 2, rue Terre Rouge FR-34680 SAINT-GEORGES D'ORQUES, (6) 96, impasse le Vallon, FR-34570 VAILHAUQUES, y (7) 90, rue des Galaxias, Le Hameau de la Rauze, FR-34070 MONTPELLIER, quienes declaran bajo juramento ser los unicos y verdaderos inventores de *"Derivados de Piperazinilacil piperidina, su preparación y su uso teraupéutico"*. Asimismo, declaran ceder y transferir sin reserva ni limitación a favor de la sociedad SANOFI-AVENTIS, una compañía organizada y existente bajo las leyes de Francia, domiciliada en 174, Avenue de France 75013 PARIS, FRANCIA, todos sus derechos inherentes a dicha invención para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

400/04

283

281

Firma ilegible de (1) BONO Françoise, (2) BOSCH Michaël, (3) DOS SANTOS Victor, (4) HERBERT Jean-Marc, (5) NISATO Dino, (6) TONNERRE Bernard, y (7) WAGNON Jean

Legalización de la firma de BONO Françoise, BOSCH Michaël, DOS SANTOS Victor, HERBERT Jean-Marc, NISATO Dino, TONNERRE Bernard, y WAGNON Jean, por el Notario Alain Koenig Dado en Paris, el 22 de noviembre de 2004
Firma ilegible del Notario

Sello seco Alain Koenig – Notario en Paris – Tribunal Superior – República Francesa

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 - República Francesa

El presente documento público

2 - ha sido firmado por el Señor Koenig

3 - obrando en calidad de Notario

4 - con sello de su Notaría

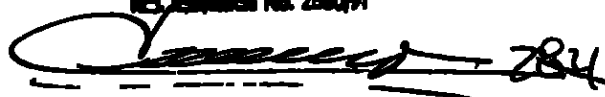
CERTIFICADO

5 - En Paris

6 - El 23 de noviembre de 2004

7 - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

Traducción Oficial No. 400/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
RCS, Ministère No. 2680/91

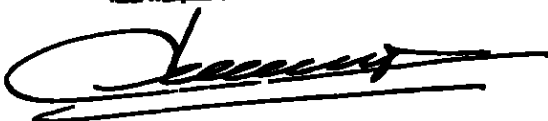
 284

282

- 8 - Bajo el numero 138313/2004
- 9 - Sello Tribunal Superior de Paris – Republica Francesa
- 10 - Firma ilegible

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito

Traducción oficial No 400/04
Traductor Jean-Jacques Turpin
Bogotá, D C , 03 de diciembre de 2004

400/04
Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAGNOL
Res. Ministerio No. 2680/91


34024 32 04
01301 131 000111 131 - 1
25 DIC - 2 - 210 11.11
250024514 11 11 11 11
13 13 3333 11 11 11 11
11 11 11 11 11 11 11
250024514 11 11 11 11 11 11 11
13 13 3333 11 11 11 11
11 11 11 11 11 11 11
250024514 11 11 11 11 11 11 11
13 13 3333 11 11 11 11
11 11 11 11 11 11 11
250024514 11 11 11 11 11 11 11

285

283

ASSIGNMENT**TRAPASO**

The undersigned

1) BONO Françoise domiciled in 21 rue
Philadelphie de Gerde, FR-31300 TOULOUSE,2) BOSCH Michaël domiciled in 10 place des
Jurandes, FR-34590 MARSILLARGUES3) DOS SANTOS Victor domiciled in 99 chemin
du Bourgidou, FR-34130 VALERGUES4) HERBERT Jean-Marc domiciled in 10 rue de
l'Amandier, FR-31170 TOURNEFEUILLE5) NISATO Dino domiciled in 2 rue Terre Rouge,
FR-34680 SAINT-GEORGES D'ORQUES6) TONNERRE Bernard domiciled in 96 impasse
le Vallon, FR-34570 VAILHAUQUES7) WAGNON Jean domiciled in 90 rue des
Galaxies, Le Hameau de la Rauze, FR-34070
MONTPELLIERhereby state under oath to be the sole and
true inventor ofPIPERAZINYLACYLPIPERIDINE DERIVATIVES,
THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC
USE THEREOFstate as well that they assign without
reservation or limitation, in favor of
sanofi-aventis,a corporation organized and existing under
the laws of
FRANCEdomiciled in
174, Avenue de France
75013 PARIS
FRANCEall rights inherent to said invention, and that
the above mentioned corporation hereby is
enabled to apply, in its name, for the
corresponding patent in the Republic of
Colombia

Abajo firmado

1) BONO Françoise 2) BOSCH Michaël 3) DOS
SANTOS Victor 4) HERBERT Jean Marc 5) NISATO
Dino 6) TONNERRE Bernard 7) WAGNON Jean

Domiciliado en

1) 21 rue Philadelphie de Gerde FR-31300
TOULOUSE 2) 10 place des Jurandes FR-34590
MARSILLARGUES 3) 99 chemin du Bourgidou FR-
34130 VALERGUES 4) 10 rue de l'Amandier FR-
31170 TOURNEFEUILLE 5) 2 rue de Terre Rouge
FR-34680 SAINT-GEORGES-D'ORQUES 6) 96
impasse le Vallon FR-34570 VAILHAUQUES 7) 90
rue des Galaxies Le Hameau de la Rauze FR-34070
MONTPELLIERDecla bajo juramento ser unico y verdadero
inventor deDERIVADOS DE PIPERAZINILACILPIPERIDINA, SU
PREPARACION Y SU APLICACION TERAPEUTICADeclar asimismo que ced y transf sin
reserva ni limitacion, a favor de la sociedad

Sanofi-aventis

Organizada y existente de conformidad con
las leyes de

Francia

Domiciliada en
174 avenue de France
FR-75013 PARIS
FRANCIATodos los derechos inherentes a dicha
invencion y que la citada sociedad queda
facultada para solicitar en su nombre la
patente correspondiente en la Republica de
Colombia

1) BONO Françoise

2) BOSCH Michaël

3) DOS SANTOS Victor

4) HERBERT Jean-Marc

5) NISATO Dino

6) TONNERRE Bernard

7) WAGNON Jean

Vu pour certification
manipulation de la signature
de M^{rs} BOSCH, DOS SANTOS
HERBERT, NISATO
TONNERRE et WAGNON
apposée ci-dessus
PARIS, le 22 Novembre 2004

287

288
284

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] ✓

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
SANOFI - AVENTIS

REFERENCIA	Radicación N°	04-128354
	Solicitud internacional	PCT/FR03/01685
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1788
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **20 ENE 2005**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones

202044