

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-42914

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR O DESORDENES GASTROINTESTINALES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/155 A61K31/495 ; A61P25/04

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SODERTALJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDÁ RICAURTE**
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **-4 MAY 2005**

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 85042914 88900000

Folios: 127

Fecha (AMB): 2005-05-04 17:20:56

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 07-06-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje,
Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **BROWN, William; GRIFFIN, Andrew; JONES, Paul; PAGÉ, Daniel; PLOBECK, Niklas y WALPOLE, Christopher.**

Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
Montreal, Quebec H4S 1Z9 y AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje.

Nacionalidad o Domicilio: CANADA y SUECIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/001707

Fecha: 05-11-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/041802 A1

Fecha: 21-05-2004

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR O DESORDENES GASTROINTESTINALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 295/155 A61K31/495 A61P25/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

07-11-2002

(31) Número de Solicitud

0203303-3

⑨

Comprobante de Pago No. 05-28.473

Fecha: Abril 19 de 2005

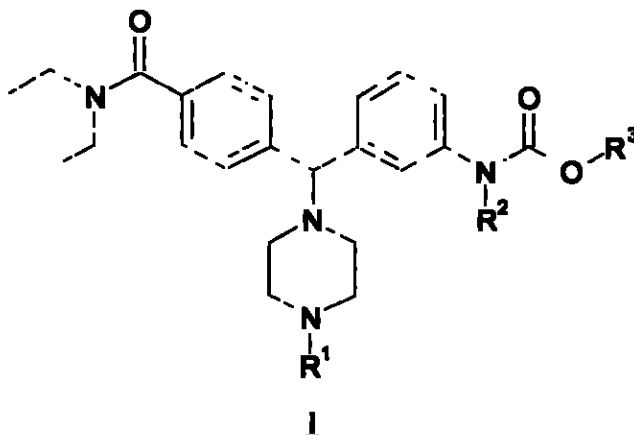
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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 Reporte Examen Preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del Reporte 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, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00042914 00000000
Fecha (M/D): 2005-05-04 17:20:56
Tramite : 811 FCT PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 127

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176090-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 28,473
FECHA : ABRIL 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AYDEE LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721124	19/04/2005	8,429,500.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES 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 LLOREDA 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 esta 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, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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 designe, 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 y los registros, 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

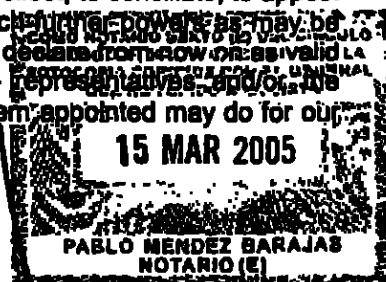
41
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such powers as may be required, and we hereby declare from now on, valid and good all that said representatives, and/or, our agents by any one of them appointed may do for our benefit.



We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716

4

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de , AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehammen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
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).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came

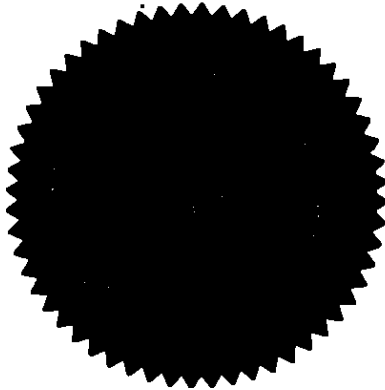
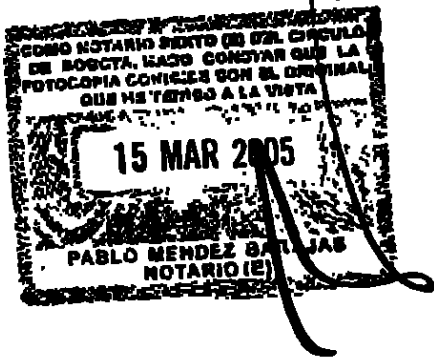
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of , AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehammen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Halg Elserd/jan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

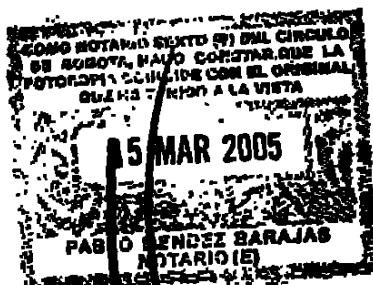
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: **ALICIA
LLORED, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ** otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

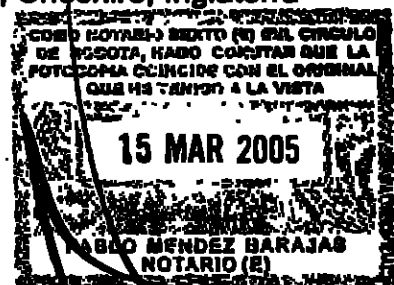
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

7

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

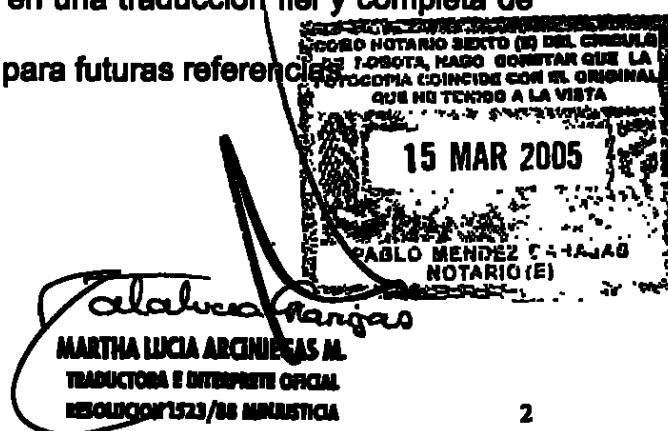
Este documento público

2. ha sido firmado por **John Halg Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello 10. Firma
Aparece el Sello de la Oficina **E.M. Fitzgerald**
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



NO EL ASUMI

12:06

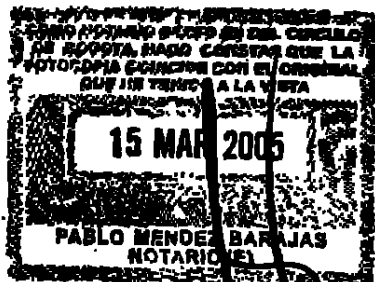
IZACIONES

MINISTERIO DE

750168

Marta Arriaga

COPIA PARA LA RECEPCIÓN DEL
DOCUMENTO DE SERVICIO
LAS FUNCIONES INDICADAS



Folios 10 y 11
tarjetas

Extracto de publ. Folio 9.



F R MAT DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royvi
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100

8

Expediente No		05042914	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: Arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/001707

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7: C07D 295/155, C07D 333/20, C07D 307/52, C07D 213/36, C07D 277/28, A61K 31/495, A61K 31/496, A61P 25/04 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, A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados SE, DK, FI, Ninguna clase como arriba Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) CHEM, Dato ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9315062 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED), 5 de agosto de 1993 (05.08.1993) —	1-14
P,X	WO 02094794 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 de noviembre 2002 (28.11.2002), ejemplos 9 y 10 — —	15
☐ 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 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 20 Febrero 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 24.02.2004
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patente Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 666 02 86		Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/ES Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/001707

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 9-11

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Ver siguiente hoja

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE 2003/001707

Las reivindicaciones 9-11 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia o métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes 24/12/2003

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2003/001707

WO	9315062	A1	05/08/1993	A	192197	T	15/05/2000
				AT	237597	T	15/05/2003
				AU	675928	B	27/02/1997
				AU	3457393	A	01/09/1993
				CA	2129046	A	05/08/1993
				DE	69230974	D,T	19/10/2000
				DE	69332882	D	00/00/0000
				DK	649414	T	11/08/2003
				EP	0649414	A,B	26/04/1995
				SE	0649414	T3	
				EP	0650536	A,B	03/05/1995
				GB	9202238	D	00/00/0000
				IL	104582	A	30/10/1998
				JP	3109832	B	20/11/2000
				JP	3392415	B	31/03/2003
				JP	7501583	T	16/02/1995
				JP	7503247	T	06/04/1995
				NZ	246916	A	27/08/1996
				PT	649414	T	30/09/2003
				US	5492737	A	20/02/1996
				US	5574159	A	12/11/1996
				US	5658908	A	19/08/1997
				US	5681830	A	28/10/1997
				US	5854249	A	29/12/1998
				US	2002052007	A	02/05/2002
				ZA	9300717	A	02/08/1994
WO	02094794	A1	28/11/2002	AU	8040901	A	13/03/2002
				SE	0101772	D	00/00/0000
				SE	0103820	D	00/00/0000

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2003/001707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 295/155, C07D 333/20, C07D 307/52, C07D 213/36, C07D 277/28,
A61K 31/495, A61K 31/496, A61P 25/04

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)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
SE,DK,FI,NO classes as above

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

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.
X	WO 9315062 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED), 5 August 1993 (05.08.1993)	1-14
	--	
P,X	WO 02094794 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 November 2002 (28.11.2002), examples 9 and 10	15
	--	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
20 February 2004

Date of mailing of the international search report
24-02-2004

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer
Solveig Gustavsson/ED
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2003/001707

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2003/001707

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Claims 9-11 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

24/12/2003

International application No.
PCT/SE 2003/001707

WO	9315062	A1	05/08/1993	AT	192197	T	15/05/2000
				AT	237597	T	15/05/2003
				AU	675928	B	27/02/1997
				AU	3457393	A	01/09/1993
				CA	2129046	A	05/08/1993
				DE	69230974	D,T	19/10/2000
				DE	69332882	D	00/00/0000
				DK	649414	T	11/08/2003
				EP	0649414	A,B	26/04/1995
				SE	0649414	T3	
				EP	0650536	A,B	03/05/1995
				GB	9202238	D	00/00/0000
				IL	104582	A	30/10/1998
				JP	3109832	B	20/11/2000
				JP	3392415	B	31/03/2003
				JP	7501583	T	16/02/1995
				JP	7503247	T	06/04/1995
				NZ	246916	A	27/08/1996
				PT	649414	T	30/09/2003
				US	5492737	A	20/02/1996
				US	5574159	A	12/11/1996
				US	5658908	A	19/08/1997
				US	5681830	A	28/10/1997
				US	5854249	A	29/12/1998
				US	2002052007	A	02/05/2002
				ZA	9300717	A	02/08/1994
WO	02094794	A1	28/11/2002	AU	8040901	A	13/03/2002
				SE	0101772	D	00/00/0000
				SE	0103820	D	00/00/0000

17

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

21 de Mayo de 2004 (21.05.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/041802 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 295/155,
333/20, 307/52, 213/36, 277/28, A61K 31/495, 31/496,
A61P25/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2003/001707

(22) Fecha de Registro Internacional: 5 de Noviembre 2003 (05.11.2003)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0203303-3 7 de Noviembre de 2002 (07.11.2002) SE

(71) Solicitantes: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BROWN, William [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA). GRIFFIN, Andrew [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA). JONES, Paul [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA). PAGÉ, Daniel [CA/CA] AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA). FLOBECK, Niklas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA).

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiática (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, HU, 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).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (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, HU, 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

(48) Fecha de publicación de la versión corregida

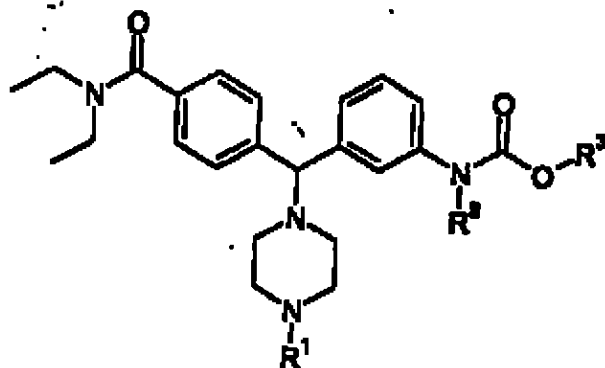
10 de marzo de 2005

(15) Información acerca de la corrección

ver PCT Gaceta No.10/2005 de 10 de marzo de 2005, Sección 11

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 4-(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR O DESORDENES GASTROINTESTINALES²



(57) Resumen: Compuestos de fórmula general I en donde R₁, R₂ y R₃ son como se definieron en la descripción, así como las sales, enantiómeros de estos y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos preparados. Son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 May 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/041802 A1

(51) International Patent Classification: C07D 295/155,
333/20, 307/52, 213/36, 271/28, A61K 31/495, 31/496,
A61P 25/04

7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec
H4S 1Z9 (CA).

(21) International Application Number:

PCT/SE2003/001707

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:

5 November 2003 (05.11.2003)

(51) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GH, GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0203303-3

7 November 2002 (07.11.2002)

SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor, and

(73) Inventor/Applicant (for US only): BROWN, William
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Freder-
ick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9
(CA). GRIFFIN, Andrew [GB/CA]; AstraZeneca R &
D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Mon-
treal, Québec H4S 1Z9 (CA). JONES, Paul [CA/CA];
AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting,
St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). PAGE,
Daniel [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171
Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S
1Z9 (CA). FLORESCK, Niklas [SE/SE]; AstraZeneca R
& D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). WALPOLK,
Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal,

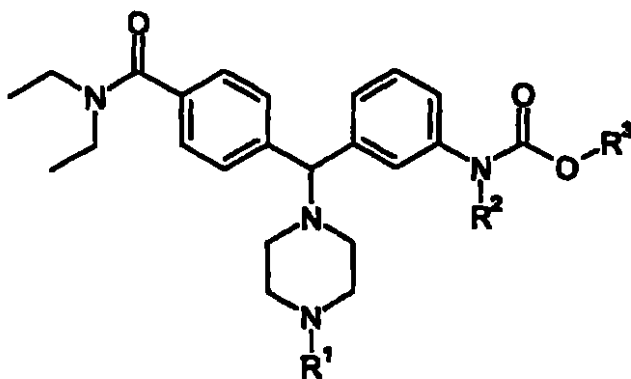
(54) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LI, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, 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,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW. ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY,

(Continued on next page)

(54) Title: 4(PHENYL-PIPERAZINYL-METHYL) BENZAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR THE TREATMENT OF PAIN OR GASTROINTESTINAL DISORDERS



(I)

(57) Abstract: Compounds of general formula (I) wherein R₁, R₂ and R₃ are as defined in the specification, as well as salts, enantiomers thereof and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

KG, KZ, MD, RU, TL, TM), European patent (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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(48) Date of publication of this corrected version:

10 March 2005

(15) Information about Correction:

see PCT Gazette No. 10/2005 of 10 March 2005, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

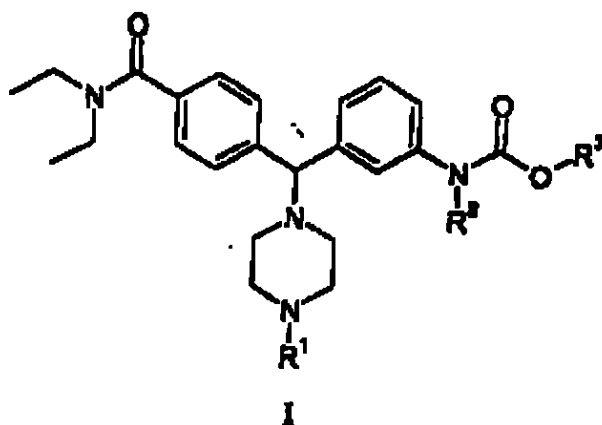
Published:

— with international search report

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I, una sal farmacéuticamente aceptable de este, diastereómeros de este, enantiómeros de este o mezclas de estos:



En donde

R^1 es seleccionado de $-H$, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dichos arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$,

91 22

-NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R y -NRC(=O)-OR, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

R¹ es -CH₂-R⁴, en donde R⁴ es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo, en donde dichos fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxiC₁₋₆, cloro, flúor, bromo y yodo;

R² es seleccionado de -H y alquiloC₁₋₃, y

R³ es seleccionado de alquiloC₁₋₆, y cicloalquiloC₃₋₆,

3. Un compuesto según la reivindicación 2,

en donde R⁴ es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo y tiazolilo;

R² es seleccionado de -H y metilo; y

R³ es seleccionado de metilo, etilo, propilo e isopropilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

R¹ es -H;

R² es seleccionado de -H y alquiloC₁₋₃; y

R³ es seleccionado de alquiloC₁₋₆; y cicloalquiloC₃₋₆.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de

Metil 3-[(4-[(dietilamino)carbonil]fenil)(4-bencil-piperzin-1-il)metil]fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(tien-3-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(3-furilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1H-imidazol-2ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil éster del ácido [3-[[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(fenilmetil)-1-piperazinil]metil]fenil]-carbámico;

Metil éster del ácido [3-[(S)-[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(3-piridinilmetil)-1-piperazinil]metil]fenil]-carbámico;

Metil éster del ácido [3-[(S)-[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(2-tiazolilmetil)-1-piperazinil]metil]fenil]-carbámico;

Metil 3-((R)-[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-((S)-{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-((R)-{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-((S)-{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil éster del ácido [3-[[4-[(dietilamino)carbonil]fenil]-1-piperazinilmetil]fenil]-carbámico;

Enantiómeros de este; y sales farmacéuticamente aceptables de este.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como un medicamento.

7. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 e la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor, ansiedad o desordenes gastrointestinales funcionales.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

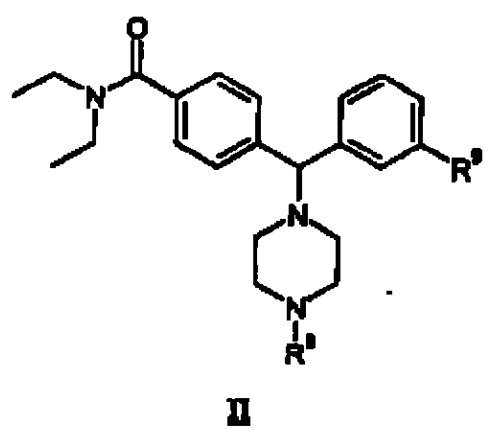
9. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende: administrar a dicho animal en necesidad de dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

10. Un método para la terapia de desordenes gastrointestinales funcionales en un animal de sangre caliente, que comprende: administrar a dicho animal en necesidad de dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

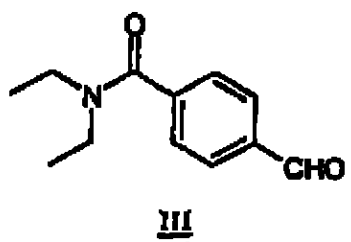
11. Un método para la terapia de la ansiedad en un animal de sangre caliente, que comprende: administrar a dicho animal en necesidad de dicha

terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula II que comprende:



a) la reacción de un compuesto de formula III:

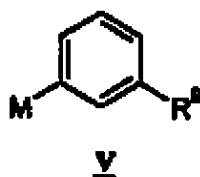


con un compuesto de formula IV



en presencia de benzotriazol; y

- b) la reacción de un producto formado en el paso a) con un compuesto de formula V, para formar el compuesto de formula II.



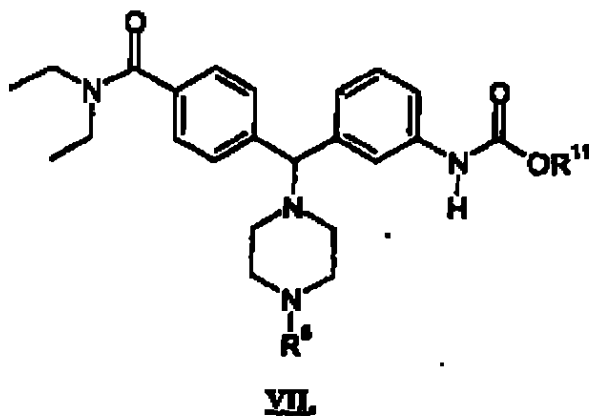
en donde

R^9 es seleccionado de alquilo C_{1-8} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dichos alquilo C_{1-8} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} halogenado, $-NO_2$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-8} , cloro, flúor, bromo y yodo;

M es seleccionado de Li, Na, K, $-ZnX^1$ y $-MgX^1$, en donde X^1 es un halógeno; y

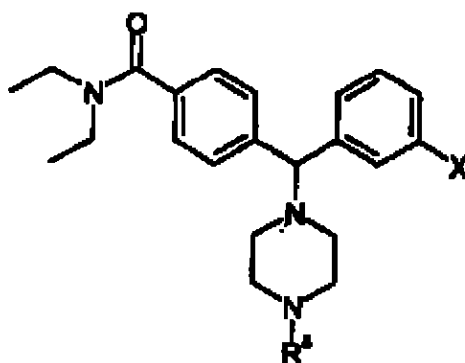
R^9 es seleccionado de hidrógeno, $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-8} ;

13. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula VII:



que comprende

la reacción de un compuesto de formula VIII



VIII

con un alquiloC₁₋₆carbamato para formar un compuesto de formula VII,

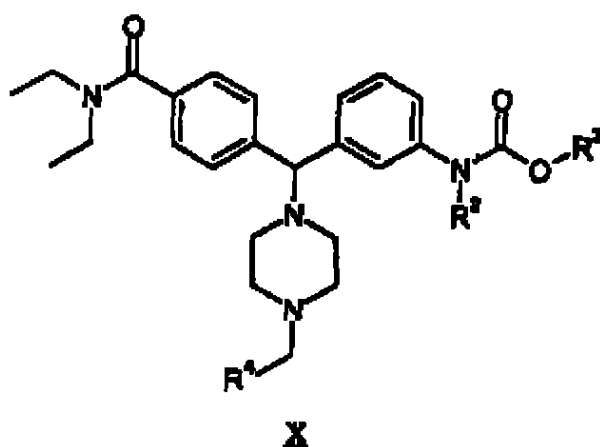
en donde

R⁸ es seleccionado de alquiloC₁₋₆-O-C(=O)-, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₄ y heteroariloC₂₋₆-alquiloC₁₋₄, en donde dichos alquiloC₁₋₆-O-C(=O)-, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₄ y heteroariloC₂₋₆-alquiloC₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R y -NRC(=O)OR, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

X es seleccionado de halógeno, triflato y sulfonamida; y

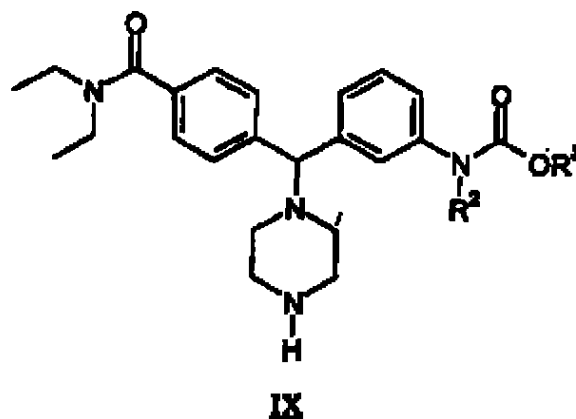
R¹¹ es alquiloC₁₋₆;

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula X,



que comprende

la reacción de un compuesto de formula IX,



con R^4 -CHO para formar el compuesto de formula X,

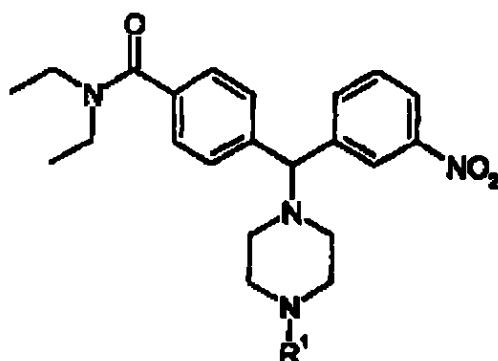
en donde

R^4 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo, en donde dichos fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, $-NO_2$, CF_3 , alcoxi C_{1-6} , cloro, flúor, bromo y yodo;

R^2 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

15. Un compuesto de formula XI, una sal farmacéuticamente aceptable de este, diastereómeros, enantiómeros o mezclas de estos:



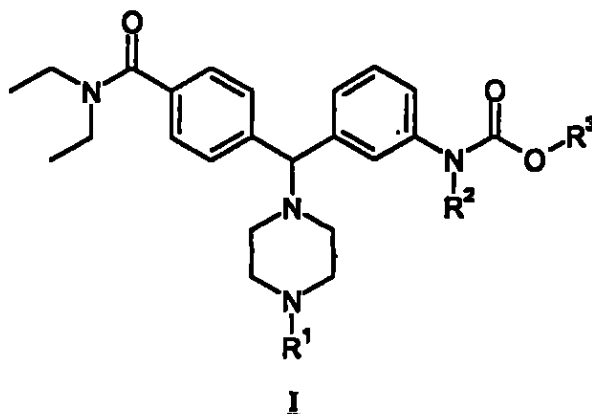
XI

en donde

R^1 es seleccionado de $-H$, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dichos arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

What is claimed is :

1. A compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, diastereomers, enantiomers, or mixtures thereof:



5

wherein

R^1 is selected from -H, C_{6-10} aryl, C_{2-6} heteroaryl, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, and C_{2-6} heteroaryl- C_{1-4} alkyl, wherein said C_{6-10} aryl, C_{2-6} heteroaryl, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, and C_{2-6} heteroaryl- C_{1-4} alkyl are optionally substituted with one or more groups selected from -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^2 is selected from -H, C_{1-4} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-4} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl are optionally substituted with one or more groups selected from -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen or C_{1-4} alkyl; and

R^3 is selected from C_{1-4} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-4} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl are optionally substituted with one or more groups selected from -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen or C_{1-4} alkyl.

25

2. A compound according to claim 1, wherein
 R^1 is $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, wherein R^4 is selected from phenyl; pyridyl; thienyl; furyl;
imidazolyl; triazolyl; pyrrolyl; thiazolyl; and N-oxido-pyridyl, wherein said phenyl;
5 pyridyl; thienyl; furyl; imidazolyl; triazolyl; pyrrolyl; thiazolyl; and N-oxido-pyridyl
are optionally substituted with one or more groups selected from C_{1-6} alkyl,
halogenated C_{1-6} alkyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo;
 R^2 is selected from $-\text{H}$ and C_{1-3} alkyl; and
 R^3 is selected from C_{1-6} alkyl, and C_{3-6} cycloalkyl.
- 10 3. A compound according to claim 2,
wherein R^4 is selected from phenyl; pyridyl; thienyl; furyl; imidazolyl;
pyrrolyl and thiazolyl;
 R^2 is selected from $-\text{H}$ and methyl; and
15 R^3 is selected from methyl, ethyl, propyl and isopropyl.
4. A compound according to claim 1, wherein
 R^1 is $-\text{H}$;
 R^2 is selected from $-\text{H}$ and C_{1-3} alkyl; and
20 R^3 is selected from C_{1-6} alkyl, and C_{3-6} cycloalkyl.
5. A compound according to claim 1, wherein the compound is selected from:
- 25 Methyl 3-[(4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl)(4-benzyl-piperazin-1-yl)methyl]phenylcarbamate;
- Methyl-3-{ [4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl] [4-(thien-2-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl} phenylcarbamate;
- 30 Methyl-3-{ [4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl] [4-(thien-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl} phenylcarbamate;

- Methyl 3-{{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(2-furylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenylcarbamate;
- 5 Methyl 3-{{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(3-furylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenylcarbamate;
- Methyl 3-{{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(1H-imidazol-2-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenylcarbamate;
- 10 Methyl 3-{{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenylcarbamate;
- Methyl 3-{{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(pyridin-4-yl-methyl)piperazin-1-yl] methyl}phenylcarbamate;
- 15 Methyl 3-{{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-piperazin-1-yl]methyl}phenylcarbamate;
- [3-[[4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl][4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]methyl]phenyl]-carbamic acid methyl ester;
- 20 [3-[(S)-[4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl][4-(3-pyridinylmethyl)-1-piperazinyl]methyl]phenyl]- carbamic acid, methyl ester;
- 25 [3-[(S)-[4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl][4-(2-thiazolylmethyl)-1-piperazinyl]methyl]phenyl]- carbamic acid, methyl ester;
- Methyl 3-{{(R)-{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(1,3-thiazol-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenylcarbamate;
- 30 Methyl 3-{{(S)-{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(1,3-thiazol-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenylcarbamate;

Methyl 3-((*R*)-{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenyl)carbamate;

- 5 Methyl 3-((*S*)-{4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl}[4-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenyl)carbamate;

[3-[[4-[(diethylamino)carbonyl]phenyl]-1-piperazinylmethyl]phenyl]- carbamic acid, methyl ester;

- 10 enantiomers thereof; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A compound according to any one of claims 1-5 for use as a medicament.

7. The use of a compound according to any one of claims 1-5 in the manufacture
15 of a medicament for the therapy of pain, anxiety or functional gastrointestinal disorders.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-5 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20

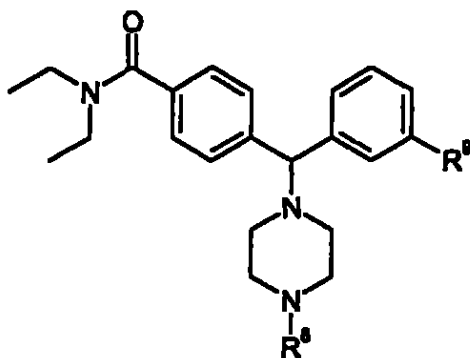
9. A method for the therapy of pain in a warm-blooded animal, comprising: administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-5.

- 25 10. A method for the therapy of functional gastrointestinal disorders in a warm-blooded animal, comprising: administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-5.

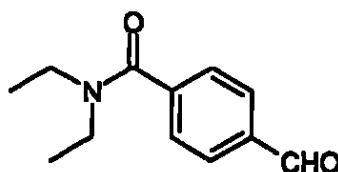
11. A method for the therapy of anxiety in a warm-blooded animal, comprising:
30 administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-5.

63

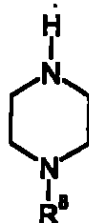
12. A process for preparing a compound of formula II, comprising:

II

5 a) reacting a compound of formula III:

III

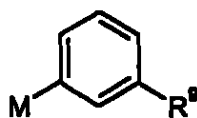
with a compound of formula IV

IV

10

in the presence of benzotriazole; and

b) reacting a product formed in step a) with a compound of formula V to form the compound of formula II,

V

15

wherein

34

35

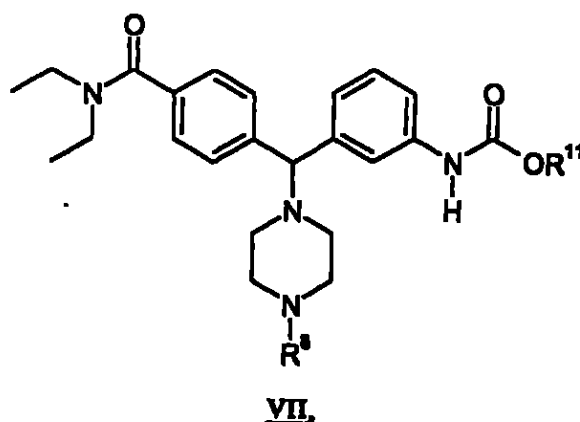
64

R^8 is selected from C_{1-6} alkyl-O-C(=O)-, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, and C_{2-6} heteroaryl- C_{1-4} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl-O-C(=O)-, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, and C_{2-6} heteroaryl- C_{1-4} alkyl are optionally substituted with one or more groups selected from C_{1-6} alkyl, halogenated C_{1-6} alkyl, $-NO_2$, $-CF_3$, C_{1-6} alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo;

M is selected from Li, Na, K, $-ZnX^1$, and $-MgX^1$, wherein X^1 is a halogen; and

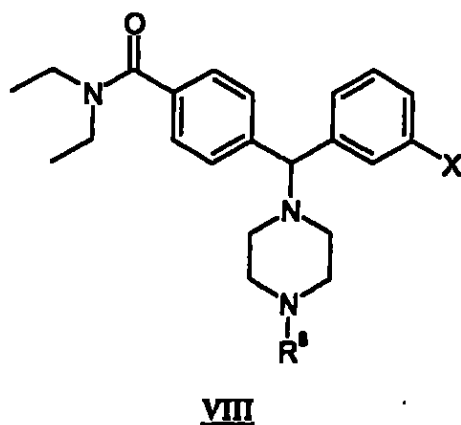
R^9 is selected from hydrogen, $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, and $-NRC(=O)-OR$, wherein R is, independently, a hydrogen or C_{1-6} hydrocarbonyl

13. A process for preparing a compound of formula VII:



15 comprising:

reacting a compound of formula VIII



with a C_{1-6} alkylcarbamate to form the compound of formula VII,

65

wherein

R^8 is selected from C_{1-6} alkyl-O-C(=O)-, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, and C_{2-6} heteroaryl- C_{1-4} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl-O-C(=O)-, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, and C_{2-6} heteroaryl- C_{1-4} alkyl are optionally substituted with one or more groups selected

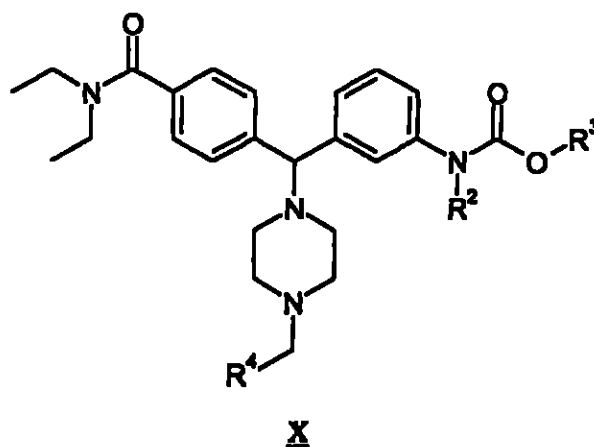
5 from -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen or C_{1-6} alkyl;

X is selected from halogen, triflate, and sulfonamide; and

R^{11} is a C_{1-6} alkyl.

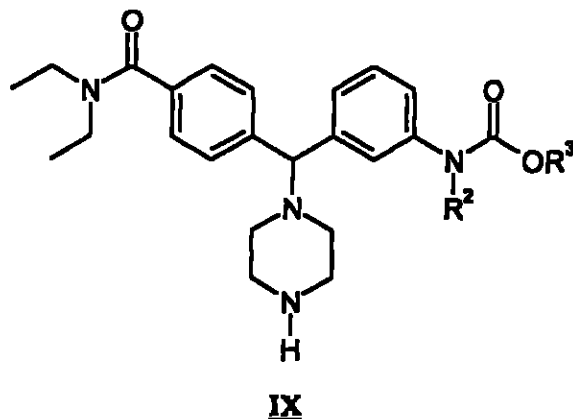
10

14. A process for preparing a compound of formula X,



comprising:

15 reacting a compound of formula IX,



with R^4 -CHO to form the compound of formula X,

wherein

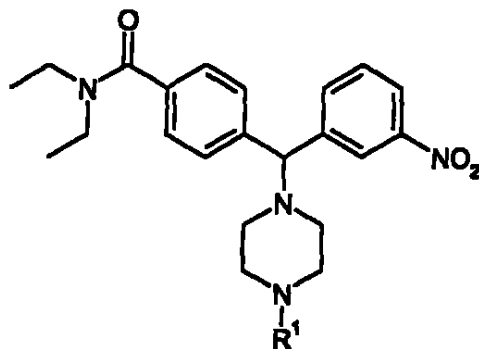
R^4 is selected from phenyl; pyridyl; thienyl; furyl; imidazolyl; triazolyl; pyrrolyl; thiazolyl; and N-oxido-pyridyl, wherein said phenyl; pyridyl; thienyl; furyl; imidazolyl; triazolyl; pyrrolyl; thiazolyl; and N-oxido-pyridyl are optionally

- 5 substituted with one or more groups selected from C_{1-6} alkyl, halogenated C_{1-6} alkyl, $-NO_2$, $-CF_3$, C_{1-6} alkoxy, chloro, fluoro, bromo, and iodo;

- R^2 is selected from -H, C_{1-6} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl are optionally substituted with one or more groups selected from -OR, -Cl, -Br, -I, -F, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, -SH, -NHR, $-NR_2$, -SR, -
10 SO_3H , $-SO_2R$, $-S(=O)R$, -CN, -OH, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, and -
NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen or C_{1-6} alkyl; and

- R^3 is selected from -H, C_{1-6} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl are optionally substituted with one or more groups selected from -OR, -Cl, -Br, -I, -F, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, -SH, -NHR, $-NR_2$, -SR, -
15 SO_3H , $-SO_2R$, $-S(=O)R$, -CN, -OH, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, and -
NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen or C_{1-6} alkyl.

15. A compound of formula XI, a pharmaceutically acceptable salt thereof, diastereomers, enantiomers, or mixtures thereof:



XI

wherein

R^1 is selected from -H, C_{6-10} aryl, C_{2-6} heteroaryl, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, and C_{2-6} heteroaryl- C_{1-4} alkyl, wherein said C_{6-10} aryl, C_{2-6} heteroaryl, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, and C_{2-6} heteroaryl- C_{1-4} alkyl are optionally substituted with one or more groups

67

selected from -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen or C₁₋₆alkyl.

39

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes 100883-1 WO	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/SE03/01707	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05.11.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07.11.2002																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D295/155																										
Solicitante ASTRAZENECA AB et al																										
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 <u>5</u> 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: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			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; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
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; citaciones 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 14.05.2004	Fecha de terminación de este reporte 03.12.2004																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. No. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax No. +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Zellner, A Teléfono No. +49 89 2399-8078																									

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

40

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:

1-58 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-15 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, Hojas:

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.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

41

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐
toda la solicitud internacional.
- ☒
las reivindicaciones Nos.,9-11

Porque:

- ☒
dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos 9-11. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

ver hoja separada

- ☐
la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

ver hoja separada

- ☐
las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☐
no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐
el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐
la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

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 (N)	Sí: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-8, 12-15
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

44

A2

Los siguientes documentos (D) están referidos en esta comunicación; el número será adherido a estos en el resto del procedimiento:

D1 = WO-A-93 15062
D2 = WO-A-02 094794

Item III

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 7-9 acerca de la pregunta si es aplicable Industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como Industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

Re Item V

1. Novedad (Artículo 33(2) PCT)

El Documento D1 revela compuestos de formula general IV, de los cuales los compuestos reivindicados presentemente difieren en que éstos portan un grupo $-N(R_2)-C(O)-O-R_3$, mientras que los compuestos IV según D1 requieren un grupo $-OH$, NH_2 , $-CH_2OH$ y derivados de estos en la misma posición (sustituyente Z) (D1: p.33). La novedad por el objeto de la presente reivindicación 1 puede así ser reconocida. Lo mismo aplica para las reivindicaciones independientes 6-8 y 12-15 así como las reivindicaciones dependientes. Así, la solicitud cumple los requerimientos del Art. 33(2) PCT.

2 Nivel Inventivo (Art. 33(3) PCT)

Parecería que el documento D2 no revela una enseñanza para el experto para reformar compuestos revelados en este según la reivindicación 1 presente, con el fin de resolver el problema técnico de proveer derivados de 4-(fenil-piperazinil-metil) benzamida como

ligandos del receptor delta. De esta forma, la presencia de nivel inventivo puede también ser reconocida (Art. 33(3) PCT).

3. Aplicabilidad Industrial (Art. 33(4) PCT)

Puede ser reconocida para las reivindicaciones 1-8 y 9-15.

4. El documento D2 fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud pero antes de su fecha de registro internacional. Su contenido sería considerado como que forma parte del estado de la técnica si se encontrara que la prioridad de la presente solicitud es inválida. Al entrar en la fase europea regional, dicho documento también será considerado para la pregunta de novedad en caso que la prioridad sea válidamente reivindicada.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
RECEIVED DEC 13 2004 GIPUS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100883-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)													
International application No. PCT/SE 03/01707	International filing date (day/month/year) 05.11.2003	Priority date (day/month/year) 07.11.2002													
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D295/155		<table border="1"><thead><tr><th>CODE</th><th>DATE</th><th>NTD</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="3">REC'D DEC 13 2004 GIPUS</td></tr><tr><td colspan="3">DATA ENTERED</td></tr><tr><td colspan="3">FINAL CHECK</td></tr></tbody></table>		CODE	DATE	NTD	REC'D DEC 13 2004 GIPUS			DATA ENTERED			FINAL CHECK		
CODE	DATE	NTD													
REC'D DEC 13 2004 GIPUS															
DATA ENTERED															
FINAL CHECK															
Applicant ASTRAZENECA AB et al.															
1. This international preliminary examination report has been prepared by the International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application															
Date of submission of the demand 14.05.2004		Date of completion of this report 03.12.2004													
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Zellner, A Telephone No. +49 89 2399-8078 													

45

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE 03/01707**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-58 as published

Claims, Numbers

1-15 as published

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
 - ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 - ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the International application in written form.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 - ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 - ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
4. The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages:
 - ☐ the claims, Nos.:
 - ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE 03/01707**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 9-11

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9-11 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8, 12-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

42

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE 03/01707

The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1= WO-A-93 15062

D2= WO-A-02 094794

Item III

For the assessment of the present claims 7-9 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Item V**1. Novelty (Art. 33(2) PCT)**

Document D1 discloses compounds of general formula IV, from which the presently claimed compounds differ in that they carry a group $-N(R^2)-C(O)-O-R^3$ whereas compounds IV according to D1 require a group $-OH$, NH_2 , $-CH_2OH$ and derivatives thereof in the same position (substituent Z) (D1: p. 33). Novelty for the subject-matter of present claim 1 can thus be acknowledged. The same applies for independent claims 6-8 and 12-15 as well as the dependent claims. The application thus fulfils the requirements of Art. 33(2) PCT.

2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

It would appear that document D2 does not disclose a teaching for the skilled person to amend compounds disclosed therein according to present claim 1 in order to solve the technical problem of providing 4-(phenyl-piperaziny-methyl) benzamide derivatives as

28

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE 03/01707

ligands for delta receptor. Presence of an inventive step can thus be acknowledged as well (Art. 33(3) PCT).

3. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 1-8 and 9-15.

- 4. Document D2 was published after the priority date of the present application but before its international filing date. Its content would be considered as forming part of the state of the art if the priority of the present application was found to be invalid. When entering the regional european phase, the said document will also be considered for the question of novelty in case the priority is validly claimed.**

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.

**DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU US
PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR O DESORDENES
GASTROINTESTINALES**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de formula general I en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron en la descripción, así como las sales, enantiómeros de estos y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos preparados. Son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

DERIVADOS DE 4-(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR O DESORDENES GASTROINTESTINALES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos, a un proceso para su preparación, su uso y las composiciones farmacéuticas que comprenden los nuevos compuestos. Los nuevos compuestos son útiles en terapia, y en particular para el tratamiento del dolor, la ansiedad y los desórdenes gastrointestinales funcionales.

2. Discusión de la Técnica Relevante

Se ha identificado que el receptor tiene un papel en muchas funciones corporales tales como los sistemas circulatorio y del dolor. Los ligandos para el receptor δ pueden, por lo tanto, encontrar uso potencial como agentes analgésicos y/o antihipertensivos. Los ligandos para el receptor δ también han mostrado poseer actividades inmunomodulatorias.

La identificación de al menos tres poblaciones definidas de receptores opioides (μ , δ y κ) está ahora bien establecida, y las tres están evidentes en los sistemas nervioso central y periférico de muchas especies incluyendo al hombre. Se ha observado analgesia en varios modelos de animales cuando se han activado uno o más de estos receptores.

Con pocas excepciones, los ligandos de opioides δ selectivos disponibles actualmente son de naturaleza peptídica y no son adecuados para administración por rutas sistémicas. Un ejemplo de un agonista δ no peptídico es SNC80 (Bilsky E. J. et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), pp. 359-366 (1995)).

Muchos compuestos agonistas δ que se han sido identificados en la técnica previa tienen muchas desventajas porque sufren de farmacocinética pobre y no son analgésicos cuando son administrados por rutas sistémicas. Además, se ha documentado que muchos de estos compuestos agonistas δ muestran efectos convulsivos significativos cuando son administrados sistemáticamente.

La Patente U.S. No. 6,130,222 a Roberts et al., describe algunos agonistas δ . Sin embargo, aún hay una necesidad de agonistas δ mejorados.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Definiciones

A menos que se especifique de otra forma dentro de esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción sigue generalmente los ejemplos y reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que está incorporada para referencia aquí, por sus nombres de estructuras químicas ejemplares y reglas acerca del nombramiento de estructuras químicas.

El término " C_m-C_n " o "grupo C_{m-n} " usado solo o como un prefijo se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

El término "hidrocarburo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a cualquier estructura que tiene solo átomos de carbono e hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

El término "radical de hidrocarburo" o "hidrocarbilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a cualquier estructura como resultado de remover uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

El término "alquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un "alquilo" puede contener opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados".

El término "alquileo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a radicales de hidrocarburo divalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, que sirven para enlazar dos estructuras juntas.

El término "alquenilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono y comprenden de al menos 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "alquinilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono y comprenden de al menos 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que comprende de al menos 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y comprende al menos 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquinilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y comprende aproximadamente 7 a aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "arilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados), y que comprenden de 5 hasta 14 átomos de carbono.

El término "arileno" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un radical de hidrocarburo divalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados), y que comprenden de 5 hasta 14 átomos de carbono, que sirven para enlazar dos estructuras juntas.

El término "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura del anillo, y que incluye al menos 3 hasta 20 átomos en el anillo(s). El heterociclo puede ser saturado o insaturado, que contiene uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando el heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos fusionados se refieren generalmente a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

El término "heteroaromático" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S como parte de la estructura de anillo, y que incluye al menos 3 hasta 20 átomos en el anillo(s), en donde la estructura o molécula que contiene el anillo, tiene un carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "grupo heterociclo", "mitad heterocíclica", "heterocíclico" o "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un radical derivado de un heterociclo mediante la remoción de uno o más hidrógenos de este.

El término "heterociclilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo mediante la remoción de un hidrógeno de este.

El término "heterociclileno" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo mediante la remoción de dos hidrógenos de este, que sirven para enlazar estructuras juntas.

El término "heteroarilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un heterociclilo que tiene un carácter aromático.

El término "heterocicloalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.

El término "heteroarileno" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un heterociclileno que tiene un carácter aromático.

El término "heterocicloalquileno" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

El término "de seis miembros" usado como prefijo se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos de anillo.

El término "de cinco miembros" usado como prefijo se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos de anillo.

Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo, en donde 1, 2 o 3 átomos de anillo son seleccionados independientemente de N, O y S.

Heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo de anillo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos de anillo, en donde 1, 2 o 3 átomos de anillo son seleccionados independientemente de N, O y S.

Heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidilo, triazinilo y piridazinilo.

El término "sustituido" usado como un prefijo se refiere a una estructura, molécula o grupo, en donde uno o más hidrógenos son reemplazados con uno o más grupos hidrocarburo C_{1-8} , o uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I y P. Grupos químicos ejemplares que contienen uno o más heteroátomos incluyen $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, oxo ($=O$), imino ($=NR$), tio ($=S$) y oximino ($=N-OR$), en donde cada "R" es un hidrocarbilo C_{1-8} . Por ejemplo, fenilo sustituido se puede referir a nitrofenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde los grupos nitro, metoxi, cloro y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno en el anillo fenilo.

El término "sustituido" usado como un sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido de uno o más nombres de grupos químicos se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo que es resultado de reemplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo con uno o más grupos químicos mencionados. Por ejemplo, un "fenilo sustituido por nitro" se refiere a nitrofenilo.

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin homopiperazina, 1,3-dioxepan, 4,7-dihidro-1,3-dioxepin y óxido de hexametileno.

Adicionalmente, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, firazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol y 1,3,4-oxadiazol.

Además, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolin, isoindolin, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, croman, croman, isocroman, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofen, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina y quinolizidina.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos, y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclilos monocíclicos tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo y óxidilo de hexametileno.

En adición, heterociclilo incluye heterociclilos o heteroarilos, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo,

1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Adicionalmente heterocicilo abarca heterocicilos policíclicos (incluyendo aromáticos o no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihydrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo y quinolizidinilo.

Además de los heterocicilos policíclicos descritos anteriormente, heterocicilo incluye heterocicilos policíclicos en donde la fusión de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

El término "alcoxi" usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a radicales de formula general $-O-R$, en donde R es seleccionado de un radical hidrocarburo. Alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

El término "amina" o "amino" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de formula general $-N-RR'$, en donde R y R₁ son seleccionados independientemente de hidrógeno o un radical hidrocarburo.

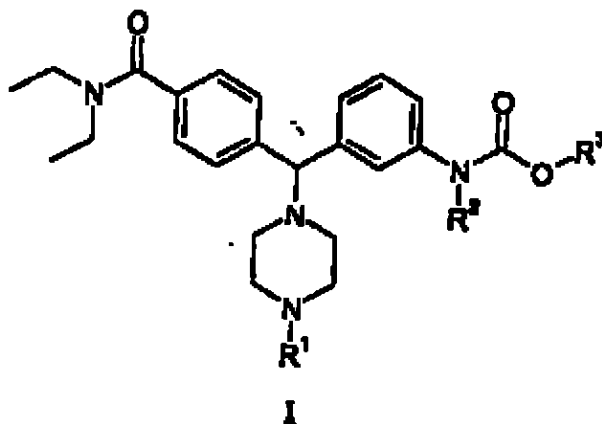
Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Halogenado" usado como prefijo de un grupo significa uno o más hidrógenos sobre el grupo son reemplazados con uno o más halógenos.

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

Descripción de las Realizaciones

En un aspecto, la invención provee un compuesto de formula I, una sal farmacéuticamente aceptable de este, diastereómeros de este, enantiómeros de este y mezclas de estos:



En donde

R^1 es seleccionado de $-H$, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dichos arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$,

$-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ y $-\text{NRC}(=\text{O})\text{OR}$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-8} ;

En otra realización, los compuestos de la presente invención son aquellos de formula I, en donde

R^1 es $-\text{CH}_2\text{R}^4$, en donde R^4 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo, en donde dichos fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} halogenado, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, alcoxi C_{1-8} , cloro, flúor, bromo y yodo;

R^2 es seleccionado de $-\text{H}$ y alquilo C_{1-3} , y

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-8} , y cicloalquilo C_{3-8} ,

En otra realización, los compuestos de la presente invención son aquellos de formula I, en donde R^1 es $-\text{CH}_2\text{R}^4$, en donde R^4 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo y tiazolilo;

R^2 es seleccionado de $-\text{H}$ y metilo; y

R^3 es seleccionado de metilo, etilo, propilo e isopropilo.

En una realización adicional, los compuestos de la presente invención son aquellos de formula I, en donde R^1 es $-\text{H}$;

R^2 es seleccionado de $-\text{H}$ y alquilo C_{1-3} ; y

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-8} ; y cicloalquilo C_{3-8} .

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir, y se aislarán como formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier posible enantiómero, diastereómero, racemato o mezclas de estos, de un compuesto de Formula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante

separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activos, o mediante la síntesis asimétrica con base en los procedimientos descritos más adelante.

También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de Formula I. Además se entenderá que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de formula I.

También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Además se entenderá que la presente invención abarca todas aquellas formas solvatadas de los compuestos de formula I.

Dentro del alcance de la invención también están las sales de los compuestos de formula I. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquil amina, con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para producir un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer una sal de metal de álcali (tal como sodio, potasio o litio) o una sal de metal alcalino térreo (como calcio) correspondiente, mediante el tratamiento del compuesto de la presente invención que tiene un protón ácido adecuado, como ácido carboxílico o fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino térreo (como etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto de formula I anterior se puede convertir a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, particularmente, en una sal de adición de ácido como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o p-toluensulfonato.

Los nuevos compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de diferentes condiciones de dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de cáncer, dolor causado por artritis reumatoidea, migraña, dolor visceral, etc. Sin embargo, esta lista no se debe interpretar como exhaustiva.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplante de órgano y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, para uso como agentes anti-tumorales y agentes anti-virales.

Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad en donde la degeneración o disfunción de los receptores opioides está presente o implicada en ese paradigma. Esto puede involucrar el uso de versiones marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención, en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen tal como tomografía de emisión de positrón (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y desórdenes relacionados con el estrés como desórdenes de estrés post-traumático, desorden de pánico, desorden de ansiedad generalizada, fobia social, y desorden obsesivo compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, diferentes enfermedades mentales, tos, edema de pulmón, diferentes desórdenes gastro-intestinales, e.g., constipación, desórdenes gastrointestinales funcionales tales como Síndrome de Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros desórdenes motores, daño traumático del cerebro, ataque, cardioprotección seguida de infarto al miocardio, daño espinal y adicción a las drogas, incluyendo tratamiento de alcohol, nicotina, opioide y otro abuso de droga, y para desórdenes del sistema nervioso simpático, por ejemplo hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante anestesia general y cuidado de anestesia monitoreado. Las combinaciones de agentes con diferentes propiedades se usa frecuentemente para lograr un balance de los efectos necesarios para

mantener el estado anestésico (e.g., amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). En esta combinación se incluyen anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

Además, dentro del alcance de la invención está el uso de cualquiera de los compuestos según la formula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, por medio del cual una cantidad efectiva de un compuesto según la formula I anterior, es administrado a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

Así, la invención provee un compuesto de formula I, o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula I, o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que hallan indicaciones específicas de lo contrario. El término "terapéutica" y "terapéuticamente" se debe interpretar en concordancia. El término "terapia", dentro del contexto de la presente invención además abarca administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar ya sea un estado de enfermedad pre-existente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para desórdenes crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente par la terapia de varias condiciones de dolor que incluyen,

pero no se limitan a: dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor de cáncer y dolor visceral.

En uso para terapia en un animal de sangre caliente como un humano, el compuesto de la invención puede ser administrado en forma de una composición farmacéutica convencional mediante cualquier ruta incluyendo oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoráxicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente o mediante inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oralmente, intravenosamente o intramuscularmente.

La dosis dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente, y otros factores normalmente considerados por el médico tratante, al determinar el régimen individual y el nivel de dosis en la forma más apropiada para un paciente particular.

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser sólidos y líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, cachets y supositorios.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes desintegradores de tableta; también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que esté en una mezcla con el compuesto finamente dividido de la invención, o el componente activo. En tabletas, el componente activo está mezclado con el vehículo que tienen las propiedades de ligamiento necesarias, en proporciones adecuadas, y compactados en la forma y tamaño deseados.

Para la preparación de composiciones de supositorios, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao primero se derrite y el ingrediente activo es dispersado en esta mediante, por ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida es luego vertida en moldes convenientes ajustados, y se deja enfriar y solidificar.

Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares.

El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como un vehículo que provee una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que está así en asociación con este. Los cachets están incluidos de igual forma.

Las tabletas, polvos, cachets y cápsulas se pueden usar como formas de dosis sólidas adecuadas para administración oral.

Las composiciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, agua estéril o soluciones de propilen glicol agua de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución con solución de propilen glicol acuoso.

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar mediante la disolución del componente activo en agua, adicionando colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden hacer mediante la dispersión en agua del componente activo finamente dividido, junto con un material viscoso como gomas sintéticas naturales, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0.05% a 99% p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.10 a 50%p, del compuesto de la invención, estando todos los porcentajes basados en la composición total.

Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención se puede determinar mediante el uso de criterios conocidos que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente individual, y ser interpretada dentro del contexto de la enfermedad que se está tratando, o que se está previniendo, por uno con conocimientos medios en la técnica.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de formula I, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento.

También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de formula I, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

Adicionalmente se provee el uso de cualquier compuesto según la Formula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de diferentes condiciones de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor de cáncer y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para terapia de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, por medio del cual una cantidad efectiva de un compuesto según la formula I anterior es administrada a un paciente en necesidad de tal terapia.

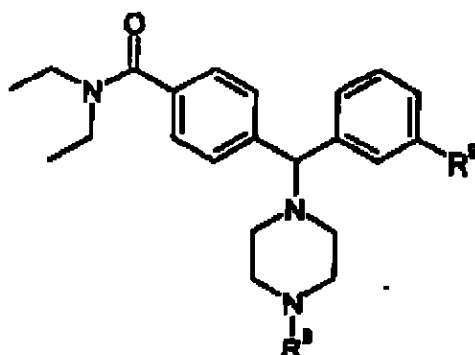
Adicionalmente se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para terapia, más particularmente para terapia del dolor.

Además, se provee una composición farmacéutica que comprende in compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

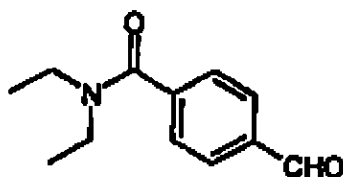
En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de formula I.

En una realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula II que comprende:



II

a) la reacción de un compuesto de formula III:



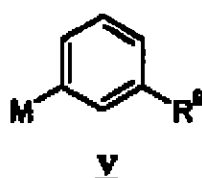
III

con un compuesto de formula IV



en presencia de benzotriazol; y

- b) la reacción de un producto formado en el paso a) con un compuesto de formula V, para formar el compuesto de formula II.



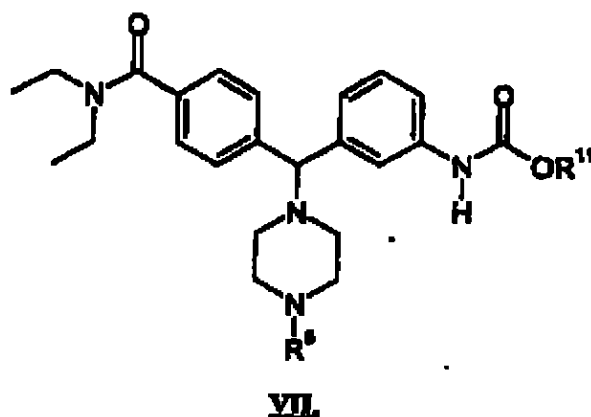
en donde

R^8 es seleccionado de alquilo C_{1-8} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dichos alquilo C_{1-8} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C_{1-8} , cloro, flúor, bromo y yodo;

M es seleccionado de Li, Na, K, -ZnX¹ y -MgX¹, en donde X¹ es un halógeno; y

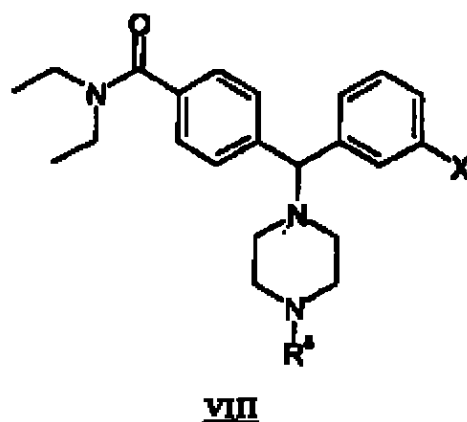
R^9 es seleccionado de hidrógeno, -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R y -NRC(=O)-OR, en donde R es independientemente un hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-8} ;

En otra realización, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula VII:



que comprende

la reacción de un compuesto de formula VIII



con un alquiloC₁₋₈carbamato para formar un compuesto de formula VII,

en donde

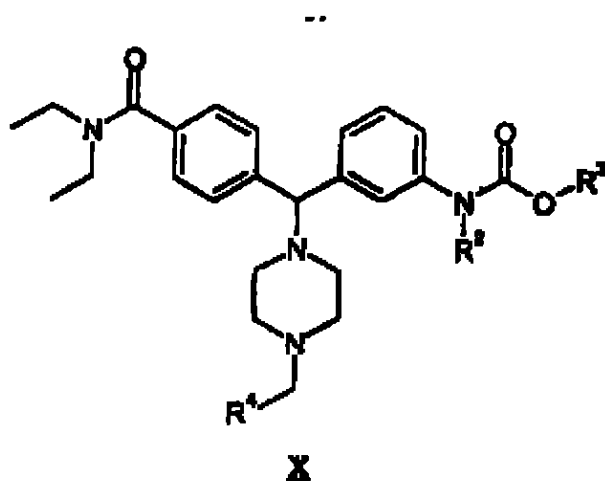
R⁸ es seleccionado de alquiloC₁₋₈-O-C(=O)-, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₄ y heteroariloC₂₋₆-alquiloC₁₋₄, en donde dichos alquiloC₁₋₈-O-C(=O)-, ariloC₆₋₁₀-alquiloC₁₋₄ y heteroariloC₂₋₆-alquiloC₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R,

-C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R y -NRC(=O)-OR, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

X es seleccionado de halógeno, triflato y sulfonamida; y

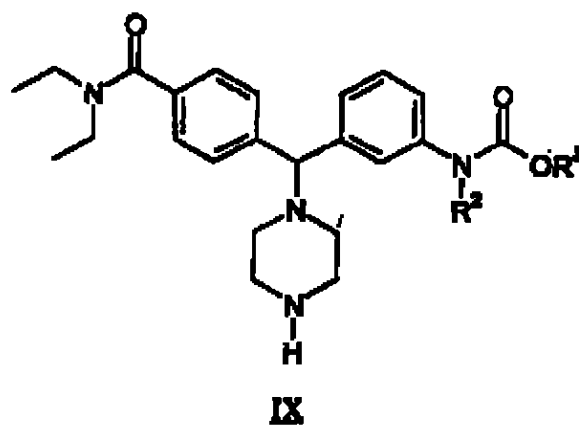
R¹¹ es alquiloC₁₋₆;

En una realización adicional, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula X,



que comprende

la reacción de un compuesto de formula IX,



con R⁴-CHO para formar el compuesto de formula X,

en donde

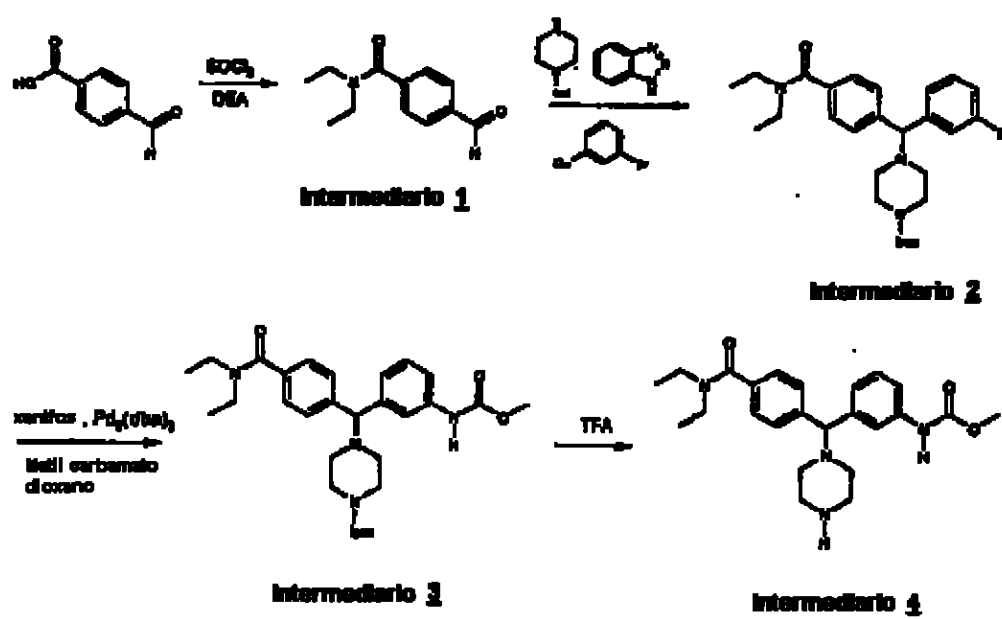
R^1 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo, en donde dichos fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, -NO₂, CF₃, alcoxiC₁₋₆, cloro, flúor, bromo y yodo;

R^2 es seleccionado de -H, alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆, en donde dichos alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆, están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R y -NRC(=O)-OR, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquiloC₁₋₆; y

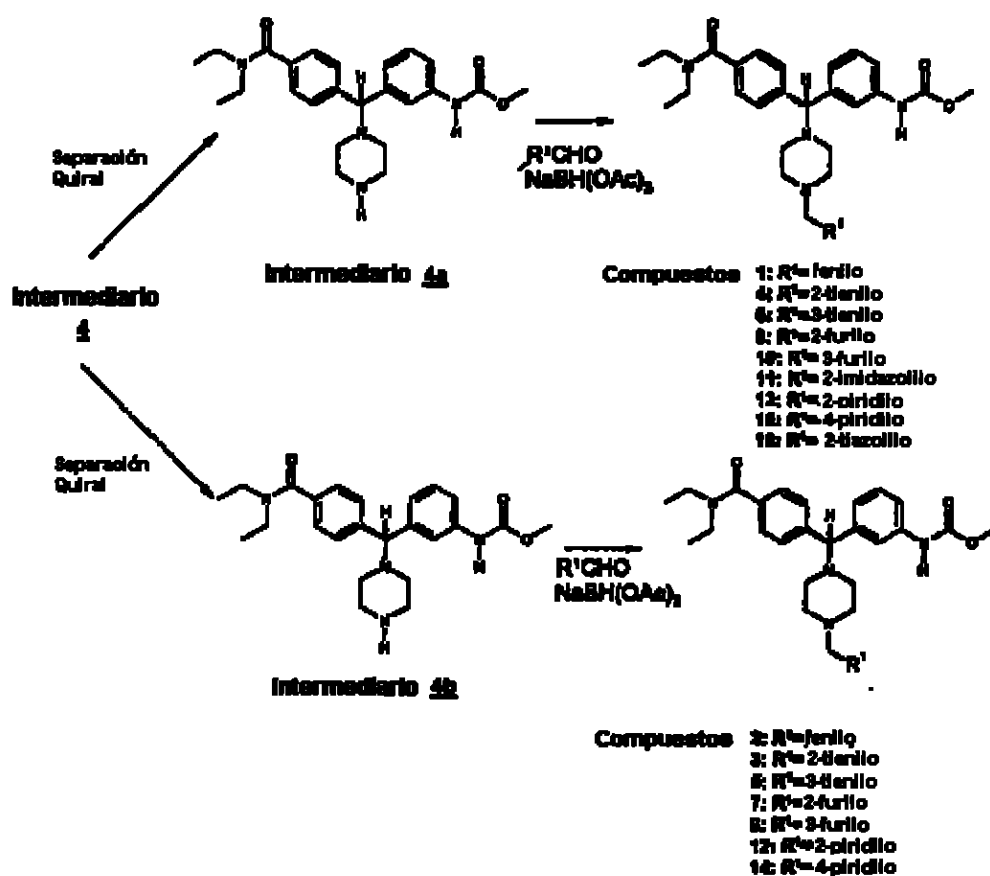
R^3 es seleccionado de alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆, en donde dichos alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆, están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R y -NRC(=O)-OR, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

Particularmente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar según las rutas sintéticas ejemplificadas en los Esquemas 1-7.

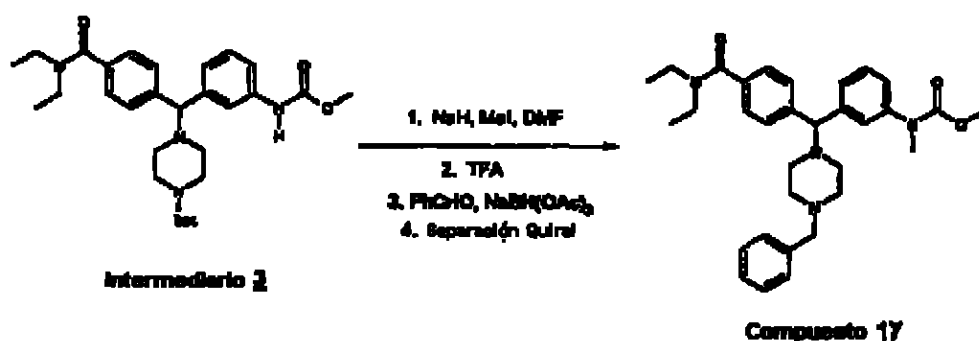
Esquema 1



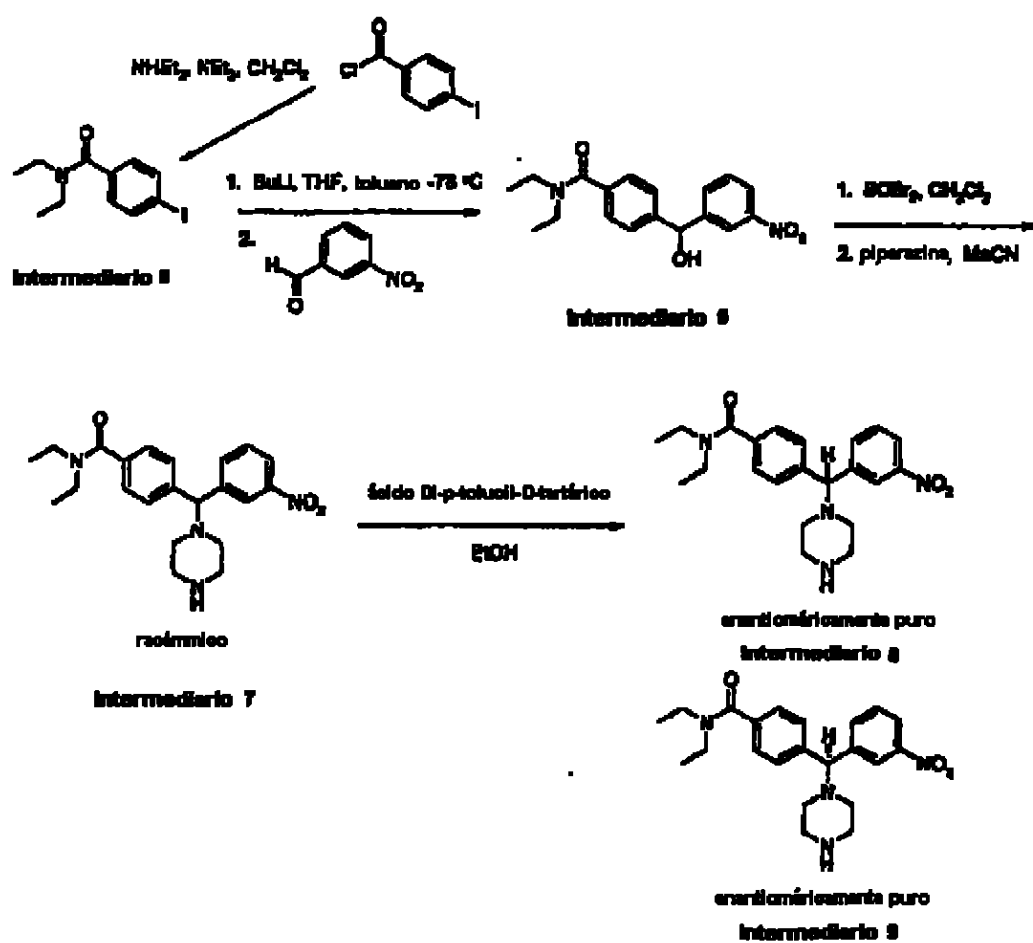
Esquema 2



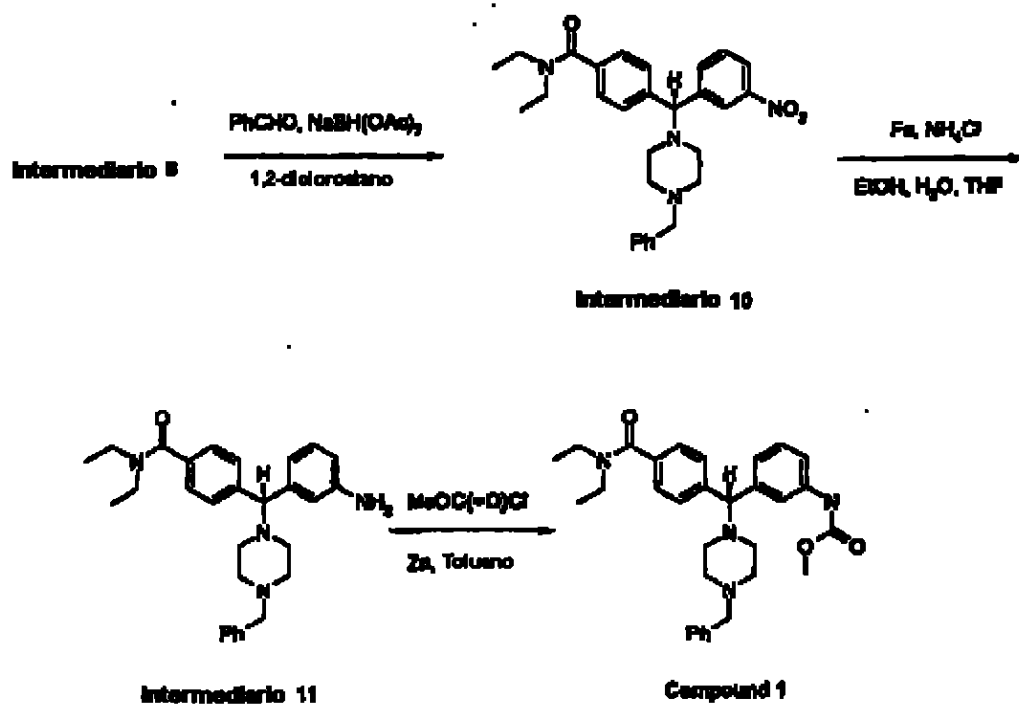
Esquema 3



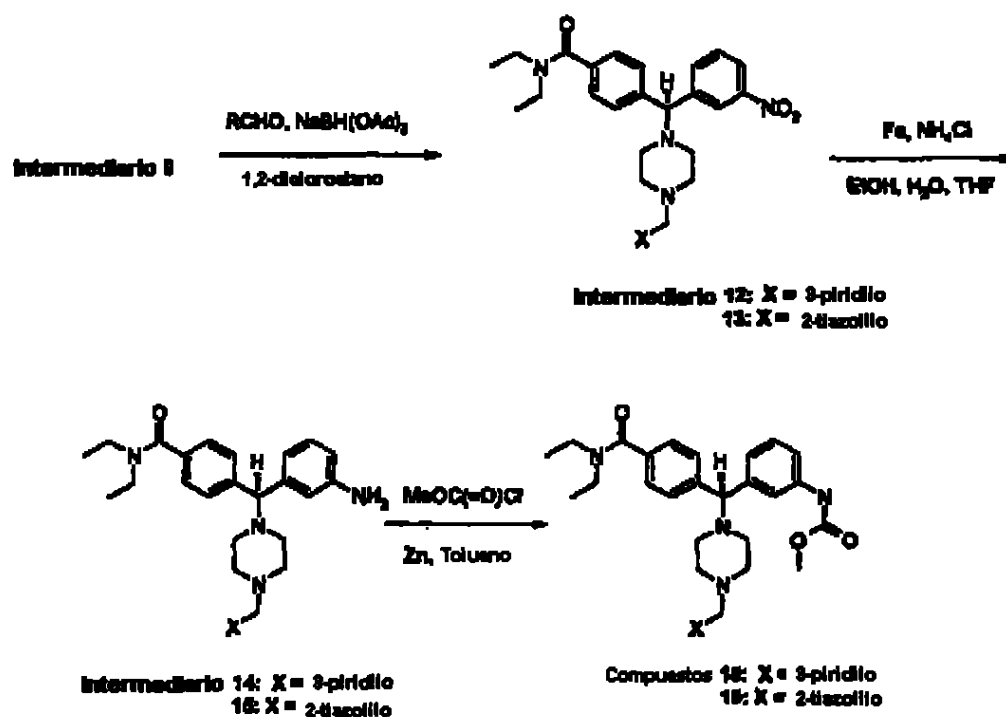
Esquema 4



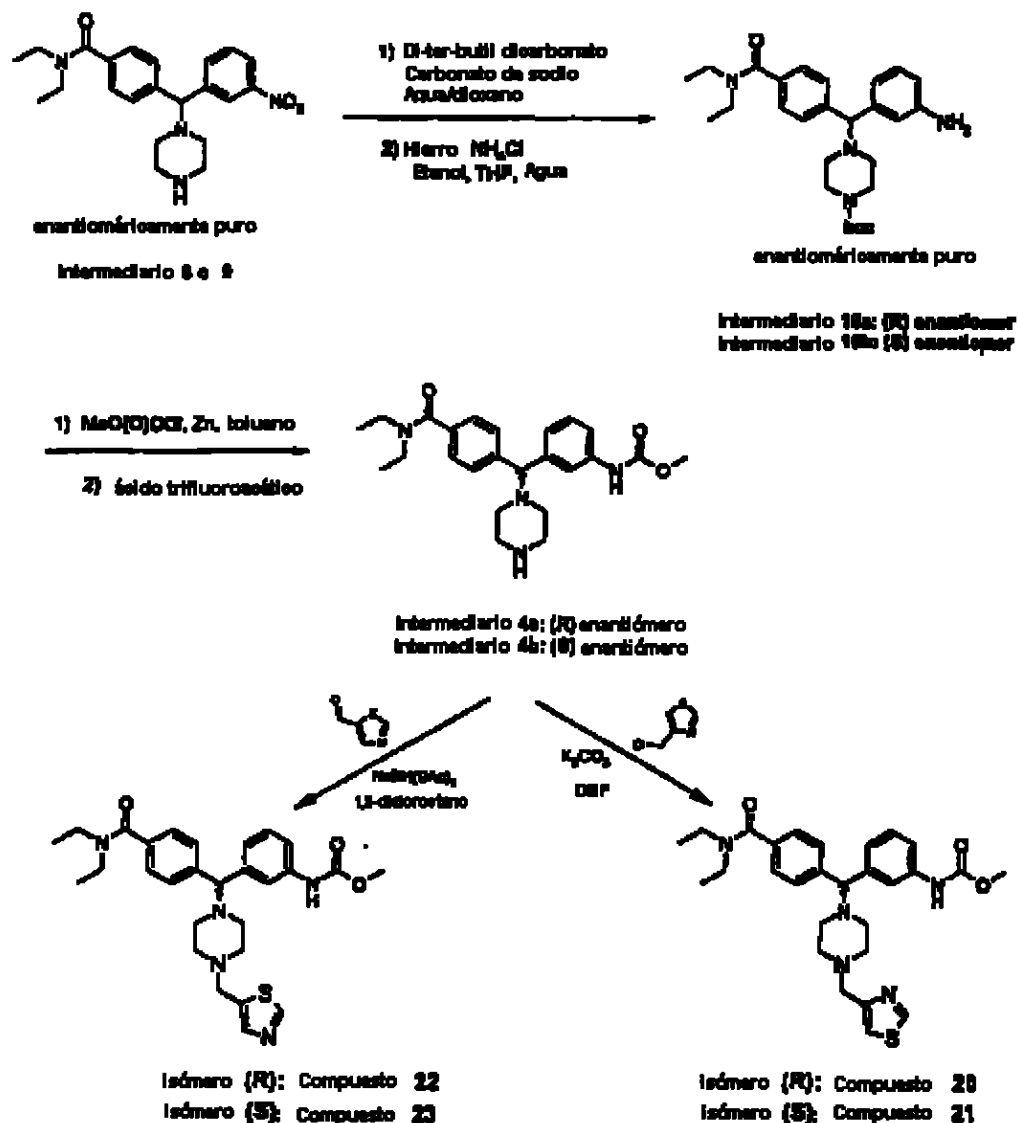
Esquema 5



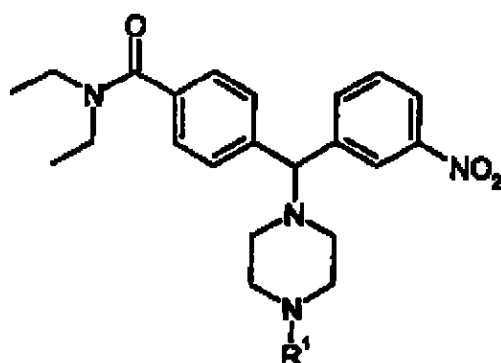
Esquema 6



Esquema 7



En consecuencia, un aspecto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula XI, una sal farmacéuticamente aceptable de este, diastereómeros, enantiómeros o mezclas de estos:



XI

en donde

R^1 es seleccionado de $-H$, ariloC_{6-10} , $\text{heteroariloC}_{2-6}$, ariloC_{6-10} - alquiloC_{1-4} y $\text{heteroariloC}_{2-6}$ - alquiloC_{1-4} , en donde dichos ariloC_{6-10} , $\text{heteroariloC}_{2-6}$, ariloC_{6-10} - alquiloC_{1-4} y $\text{heteroariloC}_{2-6}$ - alquiloC_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-R$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ y $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquiloC_{1-6} ;

EVALUACION BIOLOGICA

Se encontró que los compuestos de la invención son activos hacia los receptores δ animales de sangre caliente, por ejemplo, humanos. Particularmente, se encontró que los compuestos de la invención son ligandos efectivos del receptor δ . Los ensayos *In vitro*, *infra*, demostraron estas sorprendentes actividades, especialmente con respecto a la potencia y eficacia agonistas tal como se demostró en el ensayo funcional de cerebro de rata y/o en el ensayo funcional del receptor δ humano (bajo). Esta característica puede relacionarse a la actividad in vivo y puede no estar correlacionada linealmente con la afinidad enlazante. En estos ensayos *in vitro*, se probó un compuesto para su actividad hacia los receptores δ y se obtuvo la IC_{50} para determinar la actividad selectiva para un compuesto particular hacia los receptores δ . En el contexto actual, la IC_{50} se refiere generalmente a la concentración del compuesto en la cual se ha observado

un desplazamiento del 50% de un ligando estándar radioactivo del receptor δ .

Las actividades del compuesto hacia los receptores κ y μ también se midieron en un ensayo similar.

Modelo in vitro

Cultivo celular

- A. Células humanas 293S que expresan los receptores humanos κ , δ y μ y resistencia a la neomicina crecieron en suspensión a 37 °C y 5% de CO₂ en frascos de agitación que contienen DMEM libre de calcio 10% de FBS, 5% de BCS, 0.1% de Pluronic F-68, y 600 µg/ml de geneticina.
- B. Se pesaron cerebros de rata y se enjuagaron en PBS enfriado con hielo (que contiene EDTA 2.5 mM, pH 7.4). Los cerebros se homogenizaron con un politron durante 30 sec (rata) en solución amortiguadora de lisis enfriada con hielo (Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM, con fluoruro de fenilmetilsulfonilo añadido justo antes del uso de 0.5 mM de un patrón 0.5 M en DMSO:etanol).

Preparación de membrana

Las células se peletizaron y resuspendieron en solución amortiguadora de lisis (Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM, con PMSF añadido justo antes de usar 0.1 mM de un patrón 0.1 M en etanol), se incubaron sobre hielo durante 15 min, entonces se homogenizaron con un politron durante 30 sec. La suspensión se hizo girar a 1000g (max) durante 10 min a 4 °C. El sobrenadante se preservó sobre hielo y los pelets se resuspendieron y agitaron como anteriormente. Los sobrenadantes de ambos giros se combinaron y agitaron a 46,000 g (max) durante 30 min. Los pelets se resuspendieron en solución amortiguadora de Tris fría (Tris/Cl 50 mM, pH 7.0) y se agitaron nuevamente. Los pelets finales se resuspendieron en solución amortiguadora de membrana (Tris 50 mM, sucrosa 0.32 M, pH 7.0). Se congelaron alícuotas (1 ml) en tubos de polipropileno en hielo



seco/etanol y se almacenaron a -70 °C hasta su utilización. Las concentraciones de proteína se determinaron por medio de un ensayo de Lowry modificado con dodecil sulfato de sodio.

Ensayos de enlace

Las membranas se descongelaron a 37 °C, se enfriaron sobre hielo, se pasaron 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y se diluyeron en solución amortiguadora de enlace (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 3 mM, 1mg/ml de BSA (Sigma A-7888), pH 7.4, la cual se almacenó a 4 °C después de filtración a través de un filtro de 0.22, y a la cual se habían añadido recientemente 5 μ g/ml de aprotinina, bestatina 10 μ M, diprotina A 10 μ M, sin DTT). Se añadieron alícuotas de 100 μ l a tubos de polipropileno de 12x75 mm enfriados con hielo que contenían 100 μ l del radioligando apropiado y 100 μ l del compuesto de prueba en diferentes concentraciones. Los enlaces Total (TB) y No Específico (NS) se determinaron en la ausencia y presencia de naloxona 10 μ M respectivamente. Los tubos se vorticiaron e incubaron a 25 °C durante 60-75 min, tiempo después del cual los contenidos se filtraron rápidamente al vacío y se lavaron con aproximadamente 12 ml/tubo de solución amortiguadora de lavado enfriada con hielo (Tris 50 mM, pH 7.0, $MgCl_2$ 3 mM) a través de filtros GF/B (Whatman) pre-remojados durante al menos 2h en polietilenimina al 0.1%. La radioactividad (dpm) retenida sobre los filtros se midió con un contador beta después de remojar los filtros durante al menos 12h en miniviales que contenían 6-7 ml de fluido de sintilación. Si el ensayo es realizado en placas de pozos profundos de 96 lugares, la filtración es sobre unifiltros remojados en PEI de 96 lugares, los cuales son lavados con 3 x 1 ml de solución amortiguadora de lavado, y secados en un horno a 55 °C durante 2h. Las placas de filtro son contadas en un TopCount (Packard) después de añadir 50 μ l de fluido de sintilación MS-20 /pozo.

Ensayos funcionales

La actividad agonista de los compuestos se midió mediante la determinación del grado al cual el complejo receptor de compuestos activa el enlace de GTP a las proteínas G a las cuales los receptores están

acoplados. En el ensayo de enlace de GTP, se combinó GTP[γ]³⁵S con los compuestos de prueba y membranas de las células HEK-293S que expresan los receptores opiodes humanos clonados de los cerebros de rata y ratón homogenizados. Los agonistas estimulan el enlace GTP[γ]³⁵S en estas membranas. Los valores EC₅₀ y E_{max} de los compuestos se determinaron a partir de curvas de respuesta a dosis. Los desplazamientos a la derecha de la curva de respuesta a dosis por el antagonista delta naltrindol son realizados para verificar que la actividad agonista es mediada a través de los receptores delta. Para los ensayos funcionales del receptor humano δ , la EC₅₀ (baja) se midió cuando los receptores humanos δ utilizados en el ensayo se expresaron en niveles inferiores en comparación con aquellos utilizados en la determinación de EC₅₀ (alta). Los valores de E_{max} se determinaron en relación al agonista δ estándar SNC80, es decir, mayor que 100% es un compuesto que tiene mejor eficacia que el SNC80.

Procedimiento para el GTP de cerebro de rata

Se descongelaron membranas de cerebro de rata a 37 °C, se pasaron 3 veces a través de una aguja de calibre 25 de punta roma y se diluyeron en el GTP γ S enlazante (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7.4, Añadir fresco: DTT 1 mM, BSA al 0.1 %). Se añadieron 120 μ M de GDP final a las disoluciones de membranas. La EC₅₀ y E_{max} de los compuestos se evaluaron a partir de curvas de respuesta a dosis de 10 puntos hechas en 300 μ l con la cantidad apropiada de proteína de membrana (20 μ g/pozo) y 100000-130000 dpm de GTP γ S por pozo (0.11-0.14nM). Los enlaces basal y máximo estimulado se determinaron en ausencia y presencia de SNC-80 3 μ M.

Análisis de datos

El enlace específico (SB) se calculó como TB-NS, y el SB en la presencia de diferentes compuestos de prueba se expresó como porcentaje de control de SB. Los valores de IC₅₀ y del coeficiente de Hill (n_H) para ligandos que desplazan específicamente radioligando enlazado se calcularon a partir de gráficas logit o programas de ajuste de curva tales como Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, o ReceptorFit. Los valores de K_i

se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Prusoff. Se reportaron los valores promedio $\pm$ S. E. M. de IC₅₀, K_i y n_H para ligandos probados en al menos tres curvas de desplazamiento.

Basados en los anteriores protocolos de prueba, encontramos que los compuestos de la presente invención y algunos de los intermediarios utilizados en la preparación de los mismos son activos hacia los receptores δ humanos. La actividad biológica de los compuestos e intermediarios seleccionados de la presente invención está indicada en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1

Comp. # 1-11	δ Humano (nM)			κ Humano	μ Humano	CEREBRO DE RATA (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀ (alta)	%E _{max} (alta)	IC ₅₀	IC ₅₀	EC ₅₀	%E _{max}
	0.25- 0.74	0.55- 1.93	89-102	247- 1636	93-1100	0.93- 16.7	135-170

Tabla 2

Comp. # 12-23 e Interm. 4 ^a	δ Humano (nM)			κ Humano	μ Humano
	IC ₅₀	EC ₅₀ (alta)	%E _{max} (alta)	IC ₅₀	IC ₅₀
	0.25-0.74	0.55-1.93	89-102	247-1636	93-1100

Experimentos de saturación del receptor

Se determinaron los valores del radioligando K δ mediante la realización de ensayos de enlace sobre las células de membrana con los radioligandos apropiados en concentraciones que van desde 0.2 hasta 5 veces el K δ estimado (hasta 10 veces si las cantidades de radioligando

requerido son factibles). El enlace de radioligando específico se expresó como pmol/mg de proteína de membrana. Los valores de K_d y B_{max} para experimentos individuales se obtuvieron a partir de ajustes no lineales de enlazado específicamente (B) vs. radioligando libre (F) nM de individuo de acuerdo con un modelo de un sitio.

DETERMINACION DE LA MECANO-ALODINIA UTILIZANDO LA PRUEBA DE VON FREY

La prueba se desarrolló entre las 08:00 y 16:00h utilizando el método descrito por Chaplan et al. (1994). Las ratas se colocaron en jaulas de Plexiglas sobre la parte superior de un fondo de malla de alambre que permitía el acceso ala garra, y se dejaron habituar durante 10-15 min. El área probada es la garra trasera izquierda plantar media, evitando las almohadillas de la pata menos sensibles. La garra se tocó con una serie de 8 cabellos de Von Frey con rigidez logarítmicamente incrementada (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51, y 15.14 gramos; Stoelting, III, USA). El cabello de von Frey se aplicó desde abajo del piso de malla perpendicular a la superficie plantar con suficiente fuerza para causar una ligera resistencia en contra de la garra, y se mantuvo durante aproximadamente 6-8 segundos. Se anota una respuesta positiva si la garra es retirada bruscamente. El retroceso inmediatamente después de la remoción del cabello también se considera como una respuesta positiva. La ambulación se consideró como una respuesta ambigua, y en tales casos el estímulo se repitió.

PROTOCOLO DE PRUEBA

Los animales se probaron en el día 1 pos-operativo para el grupo tratado con FCA. Se determinó el umbral de retiro del 50% utilizando el método de arriba-abajo de Dixon (1980). La prueba comenzó con el cabello de 2.04 g, en la mitad de la serie. Los estímulos siempre se presentaron en una forma consecutiva, ya sea ascendiente o descendiente. En ausencia de una respuesta de retiro de la garra al cabello inicialmente seleccionado, se presentaba un estímulo más fuerte; en el evento de retiro de la garra, se escogía el estímulo más débil siguiente. El cálculo del umbral óptimo

mediante éste método requiere de 6 respuestas en la vecindad inmediata del umbral del 50%, y el conteo de estas 6 respuestas comienza cuando sucede el primer cambio en respuesta, e. g. se cruzó por primera vez el umbral. En los casos donde los umbrales caen por fuera del rango de estímulos, los valores de 15.14 (sensibilidad normal) o 0.41 (máximamente alodínico) son asignados respectivamente. El patrón resultante de respuestas positivas y negativas se tabuló utilizando la convención, X = sin retiro; O = retiro, y el umbral de retiro del 50% se interpoló utilizando la fórmula:

$$50\% \text{ g umbral} = 10^{(X_f + k\delta) / 10,000}$$

donde X_f = valor del ultimo cabello de von Frey utilizado (unidades log); k = valor tabular (a partir de Chaplan et al. (1994)) para el patrón de respuestas positivas/negativas; y δ = diferencia media entre estímulos (unidades log). Aquí $\delta = 0.224$.

Los umbrales de von Frey se convirtieron a porcentaje de efecto máximo posible (% MPE), de acuerdo con Chaplan et al. 1994. La siguiente ecuación se utilizó para computar el % MPE:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Umbral de fármaco tratado (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}}{\text{Umbral de control (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}} \times 100$$

ADMINISTRACION DE LA SUSTANCIA DE PRUEBA

Se inyectaron ratas (subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente u oralmente) con una sustancia de prueba antes de la prueba de von Frey, el tiempo entre la administración del compuesto de prueba y la prueba de von Frey varió dependiendo de la naturaleza del compuesto de prueba.

Prueba de Retorcimiento

El ácido acético proporcionará contracciones abdominales cuando es administrado intraperitonealmente en ratones. Entonces estos extenderán su

cuerpo en un patrón típico. Cuando son administrados fármacos analgésicos, este movimiento descrito se observa menos frecuentemente y el fármaco se selecciona como un potencial buen candidato.

Se considera un reflejo completo y típico de retorcimiento únicamente cuando los siguientes elementos están presentes: el animal no está en movimiento; el lomo inferior está ligeramente inclinado; el aspecto plantar de ambas garras es observable. En este ensayo, los compuestos de la presente invención demostraron una inhibición significativa de las respuestas de retorcimiento después de una dosificación oral de 1-100 $\mu\text{mol/kg}$.

(I) Preparación de soluciones

Acido acético (AcOH): se añadieron 120 μL de ácido acético a 19.88 ml de agua destilada con el fin de obtener un volumen final de 20 ml con una concentración final de 0.6% de AcOH. La solución es entonces mezclada (vórtice) y lista para inyección.

Compuesto (fármaco): se preparó y disolvió cada compuesto en el vehículo más adecuado de acuerdo con los procedimientos estándar.

(ii) Administración de soluciones

Se administró el compuesto (fármaco) oralmente, intraperitonealmente (i. p.), subcutáneamente (s. c.) o intravenosamente (i. v.)) a 10 ml/kg (considerando el peso corporal promedio de los ratones) 20,30 ó 40 minutos (de acuerdo con la clase del compuesto y sus características) antes de la prueba. Cuando el compuesto es liberado centralmente: Intraventricularmente (i. c. v.) o intratecalmente (i. t.) se administra un volumen de 5 μL .

El AcOH intraperitonealmente (i. p.), en dos sitios a 10 ml/kg (considerando el peso corporal promedio de los ratones) inmediatamente antes de la prueba.

(iii) Prueba

Se observó el animal (ratón) por un periodo de 20 minutos y se anotaron y compilaron el número de ocasiones (reflejo de retorcimiento) al final del experimento. Se mantuvieron los ratones en jaulas individuales tipo "caja de zapato" con cama de contacto. Son usualmente observados un total de 4 ratones el mismo tiempo: un control y tres dosis de fármaco.

Para las indicaciones de ansiedad y del tipo de ansiedad, se ha establecido la eficacia en la prueba de conflicto geller-seifter en la rata.

Para la indicación de desorden gastrointestinal funcional en la rata, la eficacia puede ser establecida en el ensayo descrito por Coutinho SV *et al*, en American Journal of Physiology-Gastrointestinal & Liver Physiology. 282 (2): G307-16,2002 Feb.

PROTOCOLOS DE PRUEBA IN VIVO ADICIONALES

Sujetos y alojamiento

Se alojaron ratas Sprague Dawley macho ingenuas (175-200g) en grupos de 5 en una habitación de temperatura controlada (22 °C, humedad del 40-70%, 12-h luz/oscuridad). Se desarrollaron experimentos durante la fase de luz del ciclo. Los animales tuvieron comida y agua ad libitum y se sacrificaron inmediatamente después de la adquisición de los datos.

Muestra

La prueba del compuesto (fármaco) incluye grupos de ratas que no recibieron ningún tratamiento y otros que son tratados con E. coli lipopolisacárido (LPS). Para el experimento de tratado con LPS, se inyectaron cuatro grupos con LPS, uno de los cuatro grupos es entonces tratado con vehículo mientras que los otros tres grupos son inyectados con el fármaco y su vehículo. Se condujo un segundo conjunto de experimentos

que involucraron cinco grupos de ratas; de los cuales ninguno recibió tratamiento con LPS. El grupo ingenuo no recibió compuesto (fármaco) o vehículo; los otros cuatro grupos se trataron con vehículo con o sin fármaco. Estos son desarrollados para determinar los efectos ansiolíticos o sedativos de fármacos que pueden contribuir a una reducción en USV.

Administración de LPS

Se permitió a las ratas habituarse en el laboratorio experimental durante 15-20 min antes del tratamiento. Se indujo la inflamación por medio de la administración de LPS (endotoxina de bacteria gram-negativa *E. coli* serotipo 0111:B4, Sigma). Se inyectó LPS (2.4 µg) intracerebro-ventricularmente (i. c. v.), en un volumen de 10 µl, utilizando técnicas quirúrgicas estereotáxicas estándar bajo anestesia de isoflurano. Se hizo a un lado la piel entre las orejas rostralmente y se hizo una incisión longitudinal de aproximadamente 1cm para exponer la superficie del cráneo. Se determinó el sitio de punción por medio de coordenadas: 0.8 mm posterior al bregma, 1.5 mm lateral (izquierda) al lambda (sutura en forma de flecha), y 5 mm por debajo de la superficie del cráneo (vertical) en el ventrículo lateral. Se inyectó LPS a través de una aguja de acero inoxidable estéril (26-G 3/8) de 5 mm de longitud unida a una jeringa Hamilton de 100-µl por medio de un tubo de polietileno (PE20; 10-15 cm). Se colocó un tapón de 4 mm hecho de una aguja cortada (20- G) sobre y asegurado a la aguja 26-G mediante pegamento de silicona para crear la profundidad de 5mm deseada.

Después de la inyección de LPS, la aguja permanece en su lugar durante un tiempo adicional de 10 s para permitir la difusión del compuesto, luego es removida. Se cerró la incisión, y se devuelve la rata a su jaula original y se le permite descansar durante un mínimo de 3.5h antes de la prueba.

Montaje experimental para la estimulación por soplos de aire

Las ratas permanecieron en el laboratorio experimental después de la inyección de LPS y de la administración del compuesto (fármaco). En el momento de la prueba se removieron todas las ratas y se colocaron fuera



del laboratorio. Se trajo una rata a la vez dentro del laboratorio de prueba y se colocó en una caja clara (9 x 9 x 18 cm) la cual se colocó posteriormente en un cubículo ventilado atenuante del sonido que medía 62 (a) x35 (p) x46 (a) cm (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc). La liberación de soplos de aire, a través de una punta de salida de aire de 0.32 cm, se controló por medio de un sistema (AirStim, San Diego Instruments) capaz de la liberación de soplos de aire de duración fija (0.2 s) y de intensidad fija con una frecuencia de 1 soplido por 10s. Se administraron un máximo de 10 soplos, o hasta que comienza la vocalización, lo que siempre sucede primero. El primer soplo de aire marca el inicio del registro.

Montaje experimental para un registro de ultrasonido

Se registraron las vocalizaciones durante 10 minutos utilizando micrófonos (sonido y vibraciones G. R. A. S., Vedbaek, Dinamarca) colocados dentro de cada cubículo y controlados por medio de un software LMS (LMS CADA-X 3.5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan). Se registraron las frecuencias entre 0 y 32000Hz, se salvaron y analizaron mediante el mismo software (LMS CADA-X 3.5B, Time Data Processing Monitor y UPA (User Programming and Analysis)).

Compuestos (Fármacos)

Se ajustaron todos los compuestos (fármacos) en un pH entre 6.5 y 7.5 y se administraron en un volumen de 4 ml/kg. Después de la administración del compuesto (fármaco), se devolvieron los animales a sus jaulas originales hasta el momento de la prueba.

Análisis

Se corrió el registro a través de una serie de análisis estadísticos y de Fourier para filtrar (entre 20-24kHz) y para calcular los parámetros de interés. Los datos se expresaron como la media $\pm$ SEM. La significancia estadística es asegurada utilizando la prueba T para la comparación entre las ratas ingenuas y tratadas con LPS, y ANOVA de una vía seguido por la prueba de comparación múltiple de Dunnett (post-hoc) para la efectividad del

fármaco. Se consideró significativa una diferencia entre los grupos con un valor p mínimo de < 0.05 . Los experimentos se repitieron un mínimo de dos veces.

EJEMPLOS

La invención se describirá mejor en más detalle mediante los siguientes Ejemplos que describen los métodos por los cuales los compuestos de la presente invención se pueden preparar, purificar, analizar y probar biológicamente, y que no deben interpretarse como limitantes de la invención.

INTERMEDIARIO 1: *N,N*-dietil-4-formilbenzamida

A una suspensión de 4-carboxibenzaldehído (30 g, 0.2 mol) en 100 ml de tolueno se le agregó SOCl_2 (97 ml, 1.3 moles) a 60°C . La reacción se calentó hasta que la evolución de gas cesó, seguida de evaporación hasta sequedad con tolueno (3 x 50 mL). Esto produjo un residuo que se disolvió en CH_2Cl_2 (200 mL). A esta solución, enfriada en un baño de hielo mientras reagitaba, se le agregó dietilamina (50 mL). Se continuó la agitación por una hora, y luego la mezcla se calentó a reflujo por una hora adicional. Después de enfriamiento, la mezcla se lavó sucesivamente con H_2O , HCl 2N, H_2O , luego NaOH 2N y finalmente con H_2O . La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró hasta sequedad produciendo 41 g de un aceite. La destilación a $140\text{--}150^\circ\text{C}/1.5$ torr (199,998 Pa) produjo 36.9 g, 90% del INTERMEDIARIO 1.

INTERMEDIARIO 2: terc-butil-4-((3-bromofenil)(4- [(dietilamino)carbonil]fenil)metil) piperazín-1-carboxilato

Una solución del INTERMEDIARIO 1 (6.84 g, 33.3 mmol), benzotriazol (3.96 g, 33.3 mmol) y N-Boc piperidina (6.19 g, 33.3 mmol) en 200 mL de tolueno se calentó durante la noche a condiciones Dean-Stark. La reacción fue concentrada, disuelta en 45 ml de THF seco, y enfriada en un baño de hielo. A esta se le inyectó por cánula yoduro de 3-bromofenilzinc (0.5 M en THF, 100 mL, 50 mmol) durante 15 minutos. La reacción se

calentó a temperatura ambiente, se agitó por 30 minutos y luego se calentó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción fue neutralizada con NH_4Cl , se agitó por 15 minutos y luego se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas. El aceite resultante fue purificado mediante cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo/heptano 30/70 a 50/50. Rendimiento: 5.896 g, 33% del INTERMEDIARIO 2.

INTERMEDIARIO 3: 1,1,-dimetil éster del ácido 4-[[4-[(diethylamino)carbonyl]fenil][3-[(metoxycarbonyl)amino]fenil]metil]-1-piperazincarboxílico

A una solución del INTERMEDIARIO 2 (5.39 g, 10.17 mmol) en dioxano seco, mientras se el burbujeaba N_2 , se le agregó metil carbamato (0.99 g, 13.2 mmol), xantfos (0.47 g, 0.81 mmol), Cs_2CO_3 (4.63 g, 14.2 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.465 g, 0.51 mmol). La reacción se calentó por 7 hrs a reflujo, se enfrió y filtró través de tierra diatomácea. El aceite resultante fue purificado mediante cromatografía flash, 40/60 a 80/20 de acetato de etilo/heptano. Se obtuvieron 3.3 g, 62% del INTERMEDIARIO 3.

INTERMEDIARIO 4: metil éster del ácido [3-[[4-[(diethylamino)carbonyl]fenil]-1-piperazini]metil]fenil]-carbámico

A una solución del INTERMEDIARIO 3 (0.788 g, 1.5 mmol) en 15 mL de CH_2Cl_2 a 0°C se le agregó TFA (1.15 mL, 15 mmol). Esta se agitó hasta la terminación por HPLC. La solución fue concentrada, disuelta en 20 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 mL de K_2CO_3 2N. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa se lavó con 5 x 20 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas produciendo 570 mg, 89% del INTERMEDIARIO 4. El INTERMEDIARIO 4 fue separado mediante HPLC quiral en una Chiralpak AD EtOH 20% / Heptano 80%, produciendo 200 mg del enantiómero INTERMEDIARIO 4a y 185 mg del enantiómero INTERMEDIARIO 4b.

Condiciones de HPLC Quiral Analítica:

Chiralpak AD EtOH 15% / Heptano 85%.

Velocidad de flujo 1 mL/minuto

Tiempo de retención del INTERMEDIARIO 4a 25.7 minutos

Tiempo de retención del INTERMEDIARIO 4b 17.5 minutos

INTERMEDIARIO 5: 4-yodo-N,N-dietilbenzamida

A una mezcla de cloruro de 4-yodo-benzoilo (75 g) en 500 mL de CH_2Cl_2 se le agregó una mezcla de Et_3N (50 mL) y Et_2NH (100 mL) a 0°C . Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente en 1 hr y luego se lavó con cloruro de amonio saturado. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo fue recrystalizado de hexanos calientes para dar 80 g del INTERMEDIARIO 5.

INTERMEDIARIO 6: 4-[hidroxi(3-nitrofenil)metil]-N,N-dietilbenzamida

El INTERMEDIARIO 5, *N,N*-dietil-4-yodobenzamina (5.0 g, 16 mmol), se disolvió en THF (150 mL) y se enfrió a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó *n*-BuLi (15 mL, solución en hexano 1.07M, 16 mmol) por gotas durante 10 min de -65 a -78°C . La solución fue luego inyectada por cánula en 3-nitrobenzaldehído (2.4 g, 16 mmol) en tolueno/THF (aprox. 1:1, 100 mL) a -78°C . Se agregó $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac.})$ después de 30 min. Después de la concentración *in vacuo*, la extracción con EtOAc/agua, secado (MgSO_4) y evaporación de la fase orgánica, el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica (EtOAc 0-75%/heptano) para dar el INTERMEDIARIO 6 (2.6 g, 50%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.0-1.3 (m, 6H), 3.2, 3.5 (2m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.28 (m, 1H).

INTERMEDIARIO 7: *N,N*-dietil-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida Racémica

A una solución del INTERMEDIARIO 6 (10.01 g, 30.5 mmol) en diclorometano (200 mL) se le agregó bromuro de tionilo (2.58 mL, 33.6 mmol). Después de una hora a temperatura ambiente la reacción se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 100 mL) y los

extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados.

El producto resultante en los extractos combinados se disolvió en acetonitrilo (350 mL) y se agregó piperazina (10.5 g, 122 mmol). Después del calentamiento de la reacción por una hora a 65°C la reacción se lavó con cloruro de amonio saturado/acetato de etilo, y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados para dar el INTERMEDIARIO 7 racémico.

INTERMEDIARIO 8: (-)-N,N-di-*tert*-butyl-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida

El INTERMEDIARIO 7 racémico se redissuelve para dar el INTERMEDIARIO enantioméricamente puro de la siguiente forma:

El INTERMEDIARIO 7 se disolvió en etanol (150 mL) y se agregó ácido di-*p*-toluol-D-tartárico (11.79 g, 1 equivalente). El producto se precipitó durante un período de 12 horas. El sólido fue recolectado mediante filtración y se redissolvió en etanol en reflujo hasta que todo el sólido se disolvió (aproximadamente 1200 mL de etanol). Al enfriamiento, el sólido fue recolectado mediante filtración y la recristalización se repitió por segunda vez. El sólido fue recolectado mediante filtración y se repitió con hidróxido de sodio acuoso (2M) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue luego secado (Na_2SO_4), filtrado y concentrado para dar 1.986 g del INTERMEDIARIO 8 enantioméricamente puro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.91 (t, $J=5$ Hz, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.47 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H).

La pureza quiral se determinó mediante HPLC usando las siguientes condiciones:

Columna Chiralpack AD (Daicel Chemical Industries)

Velocidad de flujo 1 ml/minuto

Tiempo de corrida 30 minutos a 25°C

Isocrático etanol 15%, hexanos 85%

Tiempo de retención de molécula = 20 minutos

EL INTERMEDIARIO 9 se puede obtener mediante el procedimiento anterior pero usando ácido di-*p*-toluoi-L-tartárico en lugar de ácido di-*p*-toluoi-D-tartárico.

INTERMEDIARIO 10: *N,N*-dietil-4-[(3-nitrofenil)(4-(fenilmetil)-1-piperazinil)metil]-benzamida

A una solución del INTERMEDIARIO 8 (1.407 g, 3.55 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se le agregó benzaldehído (0.58 mL, 5.71 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.21 g, 5.71 mmol). Después de 20 horas a temperatura ambiente, la reacción fue neutralizada con bicarbonato de sodio acuoso, y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na₂SO₄), filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para dar el INTERMEDIARIO 10 como una espuma incolora (1.576 g, 91% de rendimiento).

INTERMEDIARIO 11: 4-[(3-aminofenil)(4-(fenilmetil)-1-piperazinil)metil]-*N,N*-dietil-benzamida

A una solución del INTERMEDIARIO 8 (1.576 g, 3.24 mmol) en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio acuoso saturado (relación v/v 4:2:1:1) se le agregaron gránulos de hierro (1.80 g, 32.4 mmol). Después de 4 horas a reflujo (90°C), la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, filtrada a través de celita y concentrada. Al residuo se le agregó bicarbonato de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 50 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na₂SO₄), filtrados y concentrados. El producto fue purificado sobre silica gel eluyendo con metanol de 1% al 5% en diclorometano para producir el INTERMEDIARIO 11 (1.310 g, 88% rendimiento).

Condiciones de HPLC quiral:

Columna Chiralpack AD (Daicel Chemical Industries)

Velocidad de flujo 1 ml/minuto

Tiempo de corrida 30 minutos a 25°C

Isocrático isopropanol 30% / hexano 70%

Tiempo de retención de molécula = 18.7 minutos

INTERMEDIARIO 14: 4-((S)-(3-aminofenil)[4-(piridin-3-ilmetil) piperazin-1-il]metil)-N,N-diethyl-benzamida

A una solución del INTERMEDIARIO 9 (452 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le agregó 3-piridin carboxaldehído (215 μ L; 2 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (486 mg; 2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 18 horas, y se concentró. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado y la solución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano y los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados para producir el INTERMEDIARIO 12. El INTERMEDIARIO 12 crudo se disolvió en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio saturado (4 ml; relaciones 4;2:1:1 v/v). Se adicionaron nanoparticulas de hierro (3 puntas de espátula) y la solución se calentó a 150°C por 10 minutos en el microondas. La mezcla resultante fue enfriada, filtrada a través de celita y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash sobre silica gel, eluyendo con un gradiente de 1% a 10% de MeOH en diclorometano para dar el INTERMEDIARIO 14 (312 mg, 60% rendimiento) como un sólido incoloro.

INTERMEDIARIO 15: 4-((S)-(3-aminofenil)[4-(1,3-tiazol-2-ilmetil) piperazin-1-il]metil)-N,N-diethylbenzamida

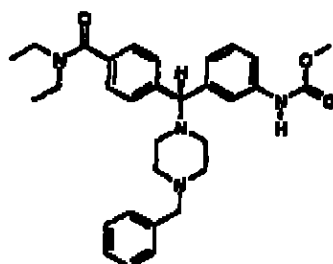
A una solución del INTERMEDIARIO 9 (479 mg) en 1,2-dicloroetano (13 ml) se le agregó 2-tiazol carboxaldehído (212 μ L; 2 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (510 mg; 2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 18 horas. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado y la solución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano y los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de

sodio anhidro, filtrados y concentrados para producir el **INTERMEDIARIO 13**. El **INTERMEDIARIO 13** crudo se disolvió en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio saturado (4 ml; relaciones 4;2:1:1 v/v). Se adicionaron nanopartículas de hierro (3 puntas de espátula) y la solución se calentó a 150°C por 10 minutos en el microondas. La mezcla resultante fue enfriada, filtrada a través de celita y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de fase reversa, eluyendo con acetonitrilo de 10% a 45% en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0.1%. El producto se obtuvo como la sal de ácido trifluoroacético y se liofilizó para dar el **INTERMEDIARIO 15** (372 mg, 39% rendimiento) como un sólido incoloro.

INTERMEDIARIO 16a o 16b: terc-butyl 4-((3-aminofenil)(4-((diethylamino)carbonil)fenil)metil)piperazin-1-carboxilato

A una solución del **INTERMEDIARIO 8 o 9** (300 mg) en dioxano (40 ml) se le agregó di-terc-butyl dicarbonato (247 mg; 1.5 eq). Se disolvió carbonato de sodio (119 mg; 1.5 eq.) en agua (15 ml) y luego se agregó en la solución de dioxano. —después de 12 horas la solución se concentró y se agregó bicarbonato de sodio saturado. La solución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano y los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados para producir una espuma blanca. Sin purificación adicional, la espuma luego se disolvió en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio saturado (15 ml; relaciones 4;2:1:1 v/v). Se adicionaron gránulos de hierro (422 mg; 10 eq) y la solución se calentó a 90°C por 1.5 horas. La mezcla resultante fue enfriada, filtrada a través de celita y concentrada. Se agregó bicarbonato de sodio saturado y la solución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano, y los orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados para producir una espuma blanca de **INTERMEDIARIO 16a o 16b**, respectivamente. El producto se puede usar sin purificación adicional (92-99% rendimiento). ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 1.06-1.16 (m, 3H), 1.17-1.26 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.28-2.39 (m, 4H), 3.20-3.31 (br s, 2H), 3.37-3.44 (br s, 2H), 3.48-3.58 (br s, 2H), 3.60-3.70 (br s, 2H), 4.12 (s, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.72 (t, J=2.13 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.17 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.46 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.82 Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.82 Hz, 2H).

COMPUESTO 1: R-Metil 3-[(4-[(diethylamino)carbonil]fenil)(4-bencilpiperazin-1-il)metil]fenilcarbamato

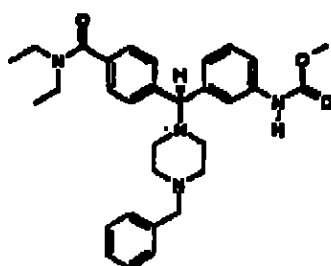


A una solución del INTERMEDIARIO 4a (200 mg, 0.47 mmol) disuelta en 5 ml de dicloroetano se le adicionó benzaldehído (95.5 μ l, 0.94 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (200 mg, 0.94 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se agregaron 5 ml de solución saturada de NaHCO_3 , y la capa acuosa se extrajo 4 veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas. La purificación mediante cromatografía de fase reversa produjo 188 mg del **COMPUESTO 1** bajo las siguientes condiciones: LUNA C-18, gradiente 10-50% de B en 25 min, flujo: 40 mL/min, 20°C, A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3 \times 2.10 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 0.3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 55.66; H, 5.40; N, 7.38. Encontrado: C, 55.70; H, 5.24; N, 7.41. M.S. (calc.): 515.30 (MH⁺). M.S. (encontrado): 515.55 (MH⁺). HPLC: k' : 2.95; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 30-80% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >90% (215 nm), >94% (254 nm), >94% (280 nm), R_t = 8.7 min; Condiciones: Chiralpack AD IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{17}_D = -14.5^\circ$ ($c = 0.74$, EtOH).

COMPUESTO 1: metil éster del ácido *R*-[3-[[4-[[di(2-etilamino)carbonil]fenil](fenilmetil)-1-piperazini]metil]fenil]-carbámico (mediante otra ruta sintética)

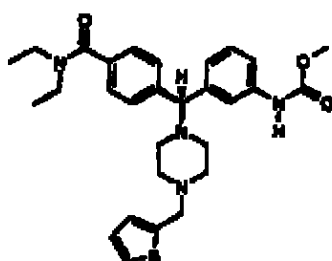
Metil cloroformato (0.008 mL, 0.11 mmol) y polvo de zinc (8 mg, 0.11 mmol) se agitaron juntos en 1 mL de tolueno a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 10 minutos. Luego se agregó una solución de tolueno de 1 mL de INTERMEDIARIO 10 (50 mg, 0.110 mmol) por gotas, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la solución fue diluida con diclorometano y filtrada. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₃ anhidro. El producto fue purificado mediante cromatografía flash de silica gel eluyendo con hexanos al 50% en acetona, para producir el **COMPUESTO 1** (28 mg, 50% rendimiento). ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H). Anál. Calc. para C₃₁H₃₈N₄O₃ x 2.10 C₂HF₃O₂ x 0.3 H₂O: C, 55.66; H, 5.40; N, 7.38. Encontrado: C, 55.70; H, 5.24; N, 7.41. M.S. (calc.): 515.30 (MH⁺). M.S. (encontrado): 515.55 (MH⁺). HPLC: k': 2.95; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 30-80% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >90% (215 nm), >94% (254 nm), >94% (280 nm), Rt = 8.7 min; Condiciones: Chiralpack AD IPA 30%/hexano 70%. Rotación: [α]_D¹⁷ = -14.5° (c = 0.74, EtOH).

COMPUESTO 2: *S*-Metil 3-[[4-[[di(2-etilamino)carbonil]fenil](4-bencilpiperazin-1-il)metil]fenil]carbámico



Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4b** (185 mg, 0.43 mmol) y benzaldehído (100 μ L, 0.87 mmol) produjeron 178 mg del **COMPUESTO 2**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.09 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3 \times 1.60 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 0.6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58.47; H, 5.77; N, 7.98. Encontrado: C, 58.50; H, 5.70; N, 8.06. M.S. (calc.): 515.30 (MH $^+$). M.S. (encontrado): 515.57 (MH $^+$). HPLC: k' : 3.00; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 30-80% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >90% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), $R_t = 11.2$ min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{17}_D = +17.1^\circ$ ($c = 0.77$, EtOH).

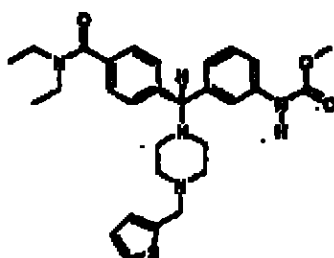
COMPUESTO 3: S-Metil 3-{{4-[[diethylamino]carbonil]fenil}[4-(tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenil}carbamato



Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4b** (200 mg, 0.47 mmol) y 2-tiofencarboxaldehído (66 μ L, 0.70 mmol) produjeron 213 mg del **COMPUESTO 3**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 2.35 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 3.32 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=3.7$, $J=5.1$ Hz, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 1.40 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 0.9 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54.84; H, 5.67; N, 8.04. Encontrado: C, 54.76; H, 5.65; N, 8.09. M.S. (calc.): 521.26 (MH $^+$). M.S. (encontrado): 521.26 (MH $^+$). HPLC: k' : 6.51; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm).

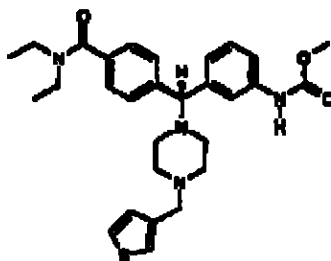
Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 30-80% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >97% (215 nm), >96% (254 nm), >96% (280 nm), Rt = 22.2 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{17}_D = +11.3^\circ$ (c = 1.14, MeOH).

COMPUESTO 4: R-Metil 3-{{4-[(diethylamino)carbonil]fenil}[4-tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato



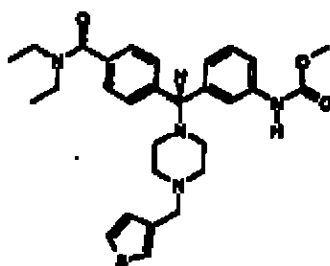
Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4a** (200 mg, 0.47 mmol) y 2-tiofencarboxaldehído (66 μ L, 0.70 mmol) produjeron 197 mg del **COMPUESTO 4**. ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 2.35 (br s, 2H), 3.32 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J=5.1Hz, 2H), 7.69 (s, 1H). Anál. Calc. para C₂₉H₃₈N₄O₃S x 1.5 C₂HF₃O₂ x 0.9 H₂O: C, 55.13; H, 5.51; N, 8.04. Encontrado: C, 54.14; H, 5.55; N, 8.11. M.S. (calc.): 521.26 (MH⁺). M.S. (encontrado): 521.23 (MH⁺). HPLC: k': 6.59; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), Rt = 11.8 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{17}_D = -12.8^\circ$ (c = 0.96, MeOH).

COMPUESTO 5: S-Metil 3-((4-((diethylamino)carbonil)fenil)[4-tien-3-ilmetil]piperazin-1-il)metil)fenilcarbamato



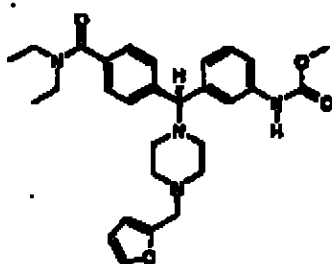
Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4b** (200 mg, 0.47 mmol) y 3-tiofencarboxaldehído (66 μ L, 0.70 mmol) produjeron 205 mg del **COMPUESTO 5**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.28 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.67 (m, 2H). Anál. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 1.7 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 0.3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54.05; H, 5.36; N, 7.78. Encontrado: C, 54.08; H, 5.36; N, 7.70. M.S. (calc.): 521.26 (MH $^+$). M.S. (encontrado): 521.26 (MH $^+$). HPLC: k' : 6.68; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), $R_t = 13.3$ min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{17}_D = +11.3^\circ$ ($c = 1.15$, MeOH).

COMPUESTO 6: R-Metil 3-((4-((diethylamino)carbonil)fenil)[4-tien-3-ilmetil]piperazin-1-il)metil)fenilcarbamato



Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4a** (200 mg, 0.47 mmol) y 3-tiofencarboxaldehído (66 μ L, 0.70 mmol) produjeron 199 mg del **COMPUESTO 6**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 2.31 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.68 (m, 2H). Anál. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 1.4 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 1.0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54.69; H, 5.69; N, 8.02. Encontrado: C, 54.74; H, 5.63; N, 8.16. M.S. (calc.): 521.26 (MH⁺). M.S. (encontrado): 521.25 (MH⁺). HPLC: k' : 6.67; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), $R_t = 9.0$ min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{17}_D = -12.9^\circ$ ($c = 1.13$, MeOH).

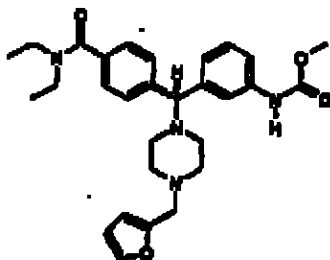
COMPUESTO 7: S-Metil 3-{{4-[[diethylamino]carbonil]fenil}[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]metil]fenilcarbamato



Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4b** (200 mg, 0.47 mmol) y 2-furaldehído (58 μ L, 0.70 mmol) produjeron 172 mg del **COMPUESTO 7**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 2.36 (br s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 3.31 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.52 (dd, $J=1.9, 3.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.69 (s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \times 1.5 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 0.6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 55.99; H, 5.68; N, 8.16. Encontrado: C, 56.02; H, 5.74; N, 8.22. M.S. (calc.): 505.28 (MH⁺). M.S. (encontrado): 505.26 (MH⁺). HPLC: k' : 5.92; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-

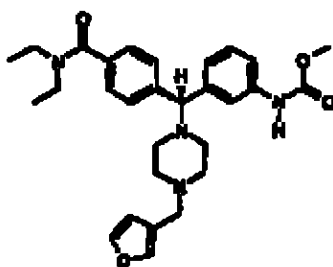
50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >95% (215 nm), >95% (254 nm), >96% (280 nm), Rt = 8.3 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{17}_D = +14.4^\circ$ (c = 1.06, MeOH).

COMPUESTO 8: *R*-Metil 3-({4-[(diethylamino)carbonil]fenil}[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]metil)fenilcarbamato



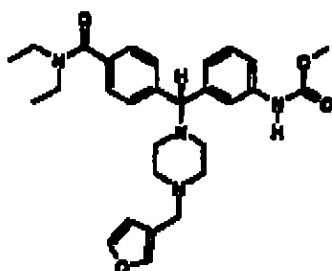
Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4a** (200 mg, 0.47 mmol) y 2-furaldehído (58 μ L, 0.70 mmol) produjeron 50 mg del **COMPUESTO 8**. ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 1.09 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 2.32 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.53 (dd, J=1.8, 3.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.70 (s, 1H). Anál. Calc. para C₂₉H₃₃N₄O₄ x 1.6 C₂HF₃O₂ x 0.3 H₂O: C, 55.85; H, 5.56; N, 8.09. Encontrado: C, 55.76; H, 5.50; N, 8.25. M.S. (calc.): 505.28 (MH⁺). M.S. (encontrado): 505.27 (MH⁺). HPLC: k': 6.00; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), Rt = 7.2 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{17}_D = -13.8^\circ$ (c = 0.97, MeOH).

COMPUESTO 9: S-Metil 3-{{4-[[di(2-etilamino)carbonil]fenil][4-(3-furilmetil)piperazin-1-il]metil}fenil}carbamato



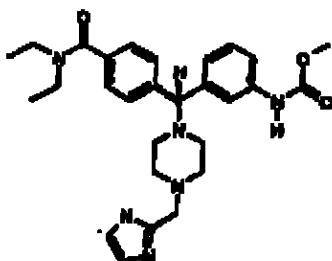
Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4b** (200 mg, 0.47 mmol) y 3-furaldehído (58 μ L, 0.70 mmol) produjeron 167 mg del **COMPUESTO 9**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.09 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 2.32 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 3.31 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.53 (dd, $J=1.8, 3.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.70 (s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4 \times 2.0 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 53.44; H, 5.30; N, 7.55. Encontrado: C, 53.42; H, 5.28; N, 7.68. M.S. (calc.): 505.28 (MH⁺). M.S. (encontrado): 505.27 (MH⁺). HPLC: k' : 5.99; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >97% (215 nm), >97% (254 nm), >97% (280 nm), $R_t = 13.8$ min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]_D^{17} = +13.9^\circ$ ($c = 0.94$, MeOH).

COMPUESTO 10: R-Metil 3-{{4-[[di(2-etilamino)carbonil]fenil][4-(3-furilmetil)piperazin-1-il]metil}fenil}carbamato



Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4a** (200 mg, 0.47 mmol) y 3-furaldehído (58 μ L, 0.70 mmol) produjeron 119 mg del **COMPUESTO 10**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.09 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 2.32 (br s, 2H), 3.05 (br s, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4 \times 1.5 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 0.2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 56.58; H, 5.62; N, 8.25. Encontrado: C, 56.60; H, 5.56; N, 8.31. M.S. (calc.): 505.28 (MH⁺). M.S. (encontrado): 505.27 (MH⁺). HPLC: k': 6.02; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), Rt = 8.7 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]_D^{17} = -14.9^\circ$ (c = 1.10, MeOH).

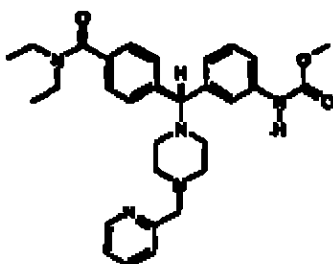
COMPUESTO 11: R-Metil 3-((4-((dietilamino)carbonil)fenil)[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil)fenilcarbamato



Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4a** (200 mg, 0.47 mmol) y 2-imidazolcarboxaldehído (68 mg, 0.70 mmol) produjeron 141 mg del **COMPUESTO 11**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.09 (m, 3H), 1.23 (m, 3H), 2.82 (br s, 4H), 3.02 (br s, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3 \times 2.1 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 50.16; H, 5.37; N, 10.90. Encontrado: C, 50.06; H, 5.27; N, 11.02. M.S. (calc.): 505.29 (MH⁺). M.S. (encontrado): 505.28 (MH⁺). HPLC: k': 2.55; pureza >98% (215 nm), > 97% (254 nm), > 97% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en

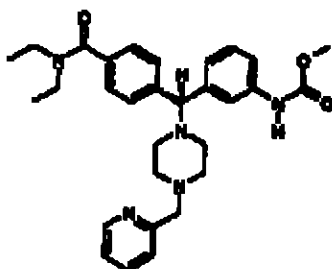
H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), Rt = 12.5 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{16}_D = -3.33^\circ$ (c = 1.08, MeOH).

COMPUESTO 12: S-Metil 3-((4-((diethylamino)carbonil)fenil)[4-(piridin-2-ilmetil)piiperazin-1-il]metil)fenilcarbamato



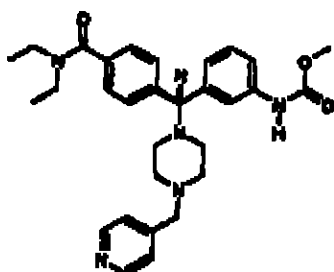
Usando el mismo método que para el COMPUESTO 1, y usando el INTERMEDIARIO 4b (200 mg, 0.47 mmol) y 2-piridin carboxaldehído (76 mg, 0.70 mmol) produjeron 213 mg del COMPUESTO 12. ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 2.74 (br s, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.33 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.57 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.66 (m, 1H). Anál. Calc. para C₃₀H₃₇N₅O₃ 1.5 C₂HF₃O₂ x 1.2 H₂O: C, 55.96; H, 5.82; N, 10.01. Encontrado: C, 55.93; H, 5.73; N, 10.01. M.S. (calc.): 516.30 (MH⁺). M.S. (encontrado): 516.29 (MH⁺). HPLC: k': 0.88; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 30-80% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), Rt = 12.9 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{16}_D = +16.5^\circ$ (c = 1.24, MeOH).

COMPUESTO 13: R-Metil 3-({4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbamato



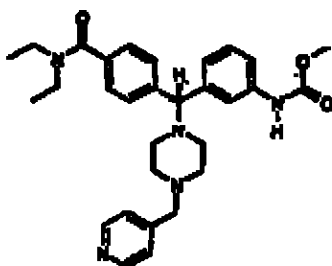
Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4a** (200 mg, 0.47 mmol) y 2-piridin carboxaldehído (76 mg, 0.70 mmol) produjeron 187 mg del **COMPUESTO 13**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.08 (m, 3H), 1.21 (m, 3H), 2.75 (br s, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.66 (m, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3 \times 1.7 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 0.8 \text{ H}_2\text{O}$: C, 55.42; H, 5.61; N, 9.67. Encontrado: C, 55.40; H, 5.62; N, 9.83. M.S. (calc.): 516.30 (MH⁺). M.S. (encontrado): 516.28 (MH⁺). HPLC: k' : 3.02; pureza >97% (215 nm), > 98% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), $R_t = 11.3$ min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]_D^{18} = -15.4^\circ$ ($c = 1.01$, MeOH).

COMPUESTO 14: S-Metil 3-({4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenil)carbamato



Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4b** (200 mg, 0.47 mmol) y 4-piridin carboxaldehído (76 mg, 0.70 mmol) produjeron 217 mg del **COMPUESTO 14**. ^1H NMR (Amina libre, 400 MHz CDCl_3): δ 1.09 (br s, 3H), 1.21 (br s, 1H), 2.43 (m, 8H), 3.24 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.22 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.52 (s, 2H). Anál. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3 \times 1.9 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 1.8 \text{ H}_2\text{O}$: C, 53.09; H, 5.60; N, 9.16. Encontrado: C, 53.04; H, 5.60; N, 9.18. M.S. (calc.): 516.30 (MH⁺). M.S. (encontrado): 516.28 (MH⁺). HPLC: k': 2.69; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), Rt = 12.9 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{16}_D = +10.3^\circ$ (c = 1.25, MeOH).

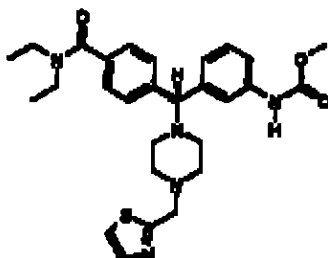
COMPUESTO 15: *R*-Metil 3-({4-[(diethylamino)carbonil]fenil}[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]metil)fenilcarbamato



Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4a** (200 mg, 0.47 mmol) y 4-piridin carboxaldehído (76 mg, 0.70 mmol) produjeron 247 mg del **COMPUESTO 15**. ^1H NMR (Amina libre, 400 MHz CDCl_3): δ 1.09 (br s, 3H), 1.21 (br s, 1H), 2.45 (m, 8H), 3.24 (br s, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.22 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J=5.7$ Hz, 2H). Anál. Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3 \times 2.6 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2 \times 1.0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 50.93; H, 5.05; N, 8.44. Encontrado: C, 50.89; H, 5.07; N, 8.50. M.S. (calc.): 516.30 (MH⁺). M.S. (encontrado): 516.28 (MH⁺). HPLC: k': 2.69; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min,

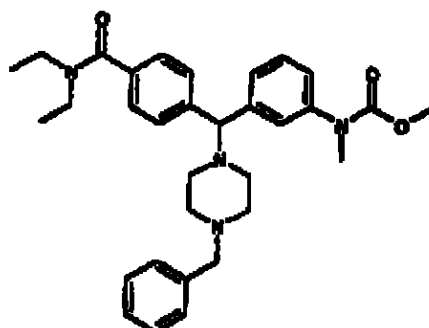
25°C; A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), Rt = 16.3 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{18}_D = -8.1^\circ$ (c = 1.10, MeOH).

COMPUESTO 16: R-Metil 3-((4-((diethylamino)carbonil)fenil)[4-(1,3-tiazol-1-ilmetil)-piperazin-1-il]metil)fenilcarbamato



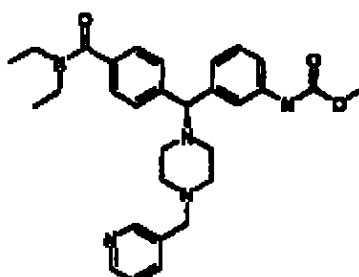
Usando el mismo método que para el **COMPUESTO 1**, y usando el **INTERMEDIARIO 4a** (140 mg, 0.33 mmol) y 2-tiazol carboxaldehído (45 mg, 0.39 mmol) produjeron 85 mg del **COMPUESTO 16**. ¹H NMR (Amina libre, 400 MHz CDCl₃): δ 1.09 (br s, 3H), 1.21 (br s, 1H), 2.44 (br s, 4H), 2.61 (br s, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.28 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J=3.3 Hz, 1H). M.S. (calc.): 522.3 (MH⁺). M.S. (encontrado): 522.22 (MH⁺). HPLC: k': 4.09; pureza >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en CH₃CN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), Rt = 9.5 min; Condiciones de HPLC Quiral: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]^{18}_D = -12.08^\circ$ (c = 1.01, MeOH).

COMPUESTO 17: metil éster del ácido [3-[[4-[(diethylamino)carbonil]fenil][4-(fenilmetil)-1-piperazini]metil]fenil]metil-carbámico



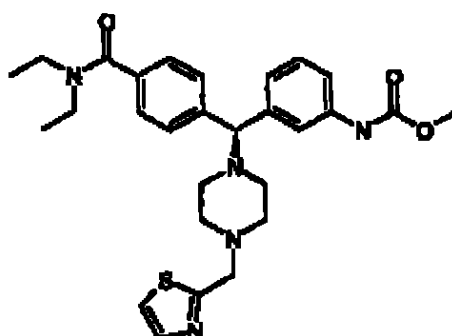
El INTERMEDIARIO 3 fue metilado con hidruro de sodio/yoduro de etilo y el grupo Boc fue clivado con TFA. La mina secundaria reaccionó con benzaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio para dar el COMPUESTO 17 racémico. Este material fue purificado mediante HPLC en una Chiralpack AD EtOH 25%/Heptano 75% para producir el COMPUESTO 17 enantioméricamente puro. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.09 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.49 (s, 5H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 2H). M.S. (calc.): 529.3 (MH $^+$). M.S. (encontrado): 529.2 (MH $^+$). HPLC: k' : 2.42; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >99% (215 nm), >98% (254 nm), >99% (280 nm), R_t = 7.01 min; Condiciones: Chiralpack AD, IPA 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]_D^{18} = -15.69^\circ$ ($c = 1.06$, MeOH).

COMPUESTO 18: metil éster del ácido [3-[(S)-[4-[(diethylamino)carbonil]fenil][4-(3-piridinilmetil)-1-piperazini]metil]fenil]metil-carbámico



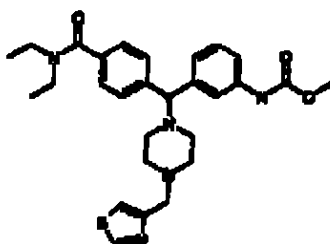
Cloroformato de metilo (0.042 mL, 0.54 mmol) y polvo de zinc (35 mg, 0.54 mmol) se agitaron juntos en 3 mL de tolueno seco a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 10 minutos. Luego se agregó una solución en 8 mL de tolueno del **INTERMEDIARIO 14** (247 mg, 0.54 mmol) por gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. Entonces la solución se diluyó con diclorometano y se filtró. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto fue purificado mediante cromatografía flash de silica gel eluyendo con 30% de hexanos en acetona, llegando a 27% de hexanos, 3% metanol en acetona, para producir el **COMPUESTO 18**. ^1H NMR (400 MHz CDCl_3): δ 1.09 (br s, 3H), 1.21 (br s, 3H), 2.31-2.54 (m, 8H), 3.23 (br s, 2H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 7.08 (dt, $J=7.21$ Hz, 1.61 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.27 (d, $J=7.86$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.02$ Hz, 2H), 7.64 (dt, $J=7.69$ Hz, 1.92 Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=4.97$ Hz, 1.60 Hz, 1H), 8.52 (d, $J=1.76$ Hz, 1H). Encontrado: C, 56.47; H, 6.76; N, 10.71. $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3 \times 1.0 \text{ H}_2\text{O} \times 2.9 \text{ HCl} \times 0.2 \text{ C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ tiene C, 56.55; H, 6.76; N, 10.70%. M.S. (calc.): 516.3 (MH⁺). M.S. (encontrado): 516.2 (MH⁺). HPLC: k' : 4.27; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 10-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >99% (215 nm), >98% (254 nm), >99% (280 nm), tiempo de retención: 6.66 min; Condiciones de HPLC quiral: Chiralpack AD, etanol 50%/hexano 50%. Rotación: $[\alpha]_D = +7.64^\circ$ ($c = 0.497$, MeOH).

COMPUESTO 19: metil éster del ácido [3-[(S)-[4-[(diethylamino)carbonil]fenil][4-(2-tiazolilmetil)-1-piperazinil]metil]fenil]-carbámico



Cloroformato de metilo (0.031 mL, 0.40 mmol) y polvo de zinc (26 mg, 0.40 mmol) se agitaron juntos en 2 mL de tolueno seco a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 10 minutos. Luego se agregó una solución en 5 mL de tolueno del **INTERMEDIARIO 15** (185 mg, 0.40 mmol) por gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. Entonces la solución se diluyó con diclorometano y se filtró. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto fue purificado mediante cromatografía flash de silica gel eluyendo con 30% de hexanos en acetona, llegando a 27% de hexanos, 3% metanol en acetona, para producir el **COMPUESTO 19**. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.06 (t, $J=6.49$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.93$ Hz, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 4H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.26 (d, $J=4.00$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=7.81$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.32$ Hz, 2H), 7.73-7.8 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 1H). Encontrado: C, 56.81; H, 6.53; N, 11.56. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \times 0.90 \text{ H}_2\text{O} \times 1.5 \text{ HCl}$ tiene C, 56.75; H, 6.51; N, 11.82%. M.S. (calc.): 522.3 (MH⁺). M.S. (encontrado): 522.2 (MH⁺). HPLC: k' : 3.99; pureza >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 20-50% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 25°C; A: 0.1% de TFA en H_2O , B: 0.1% de TFA en CH_3CN . Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), tiempo de retención: 20.31 min; Condiciones de HPLC quiral: Chiralpack AD, etanol 30%/hexano 70%. Rotación: $[\alpha]_D = +9.13^\circ$ ($c = 1.06$, MeOH).

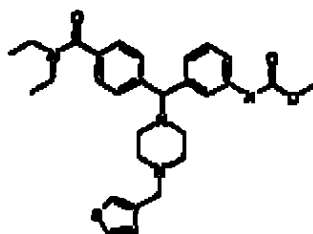
COMPUESTO 20: Metil 3-((R)-4-((dietilamino)carbonil)fenil)[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-ilmetil]fenilcarbamato



A una solución del **INTERMEDIARIO 4a** ópticamente puro (0.150 g, 0.35 mmol) en 4 ml de DMF se le adicionó K_2CO_3 (0.122 g, 0.88 mmol) y 4-(clorometil)-1,3-tiazol (0.066 g, 0.39 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C

durante la noche. El solvente se evaporó y el material crudo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante HPLC de fase reversa (gradiente 5-50% de CH_3CN en H_2O que contenía 0.1% de TFA), para dar el **COMPUESTO 20** (0.030 g, 11.3% rendimiento) como la sal de TFA. Este material fue liofilizado de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ para producir un polvo blanco. ^1H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 1.09 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.36 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 3.19-3.35 (m, 4H), 3.42 (br s, 2H), 3.51 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.10 (dt, $J=1.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.1 (s, 1H). Pureza (HPLC) : >89% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 10-95% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 40°C; A - 0.1% de ácido fórmico en H_2O , B: 0.1% de ácido fórmico en MeCN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), tiempo de retención = 6.67 min; Condiciones: Chiralpack AD IPA 50%/hexano 50%. Rotación: $[\alpha]_D^{18} = -14.7^\circ$ ($c = 0.88$, MeOH).

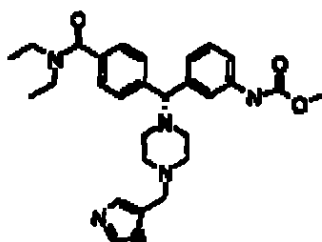
COMPUESTO 21: Metil 3-((S)-4-(((dietilamino)carbonil)fenil)[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il]metil)fenilcarbamato



A una solución del **INTERMEDIARIO 4b** ópticamente puro (0.225 g, 0.53 mmol) en 4 ml de DMF se le adicionó K_2CO_3 (0.183 g, 1.33 mmol) y 4-(clorometil)-1,3-tiazol (0.099 g, 0.58 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. El solvente se evaporó y el material crudo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante HPLC de fase reversa (gradiente 5-50% de CH_3CN en H_2O que contenía 0.1% de TFA), para dar el **COMPUESTO 21** (0.166 g, 41.7% rendimiento) como la sal de TFA. Este material fue liofilizado de

CH₃CN/H₂O para producir un polvo blanco. ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.11 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.25 (br s, 2H), 2.91 (br s, 2H), 3.07-3.21 (m, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.41 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.99 (dt, J=1.6, 7.0 Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H). Anál. Calc. para C₂₈H₃₅N₅O₃S x 1.8 TFA x 1.1 H₂O: C, 50.83; H, 5.26; N, 9.38. Encontrado: C, 50.82; H, 5.23; N, 9.33. M.S. (calc.): 552.2 (MH⁺). M.S. (encontrado): 552.2 (MH⁺). Pureza (HPLC): >99% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 10-95% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 40°C; A - 0.1% de ácido fórmico en H₂O, B: 0.1% de ácido fórmico en MeCN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), tiempo de retención = 6.66 min; Condiciones: Chiralpack AD IPA 50%/hexano 50%. Rotación: [α]_D¹⁸ = +14.5° (c = 1.07, MeOH).

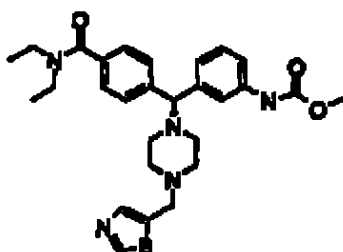
COMPUESTO 22: Metil 3-((R)-{4-[(diethylamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il]metil)fenil]carbamato



A una solución del INTERMEDIARIO 4a (0.163 g, 0.38 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) se le adicionó tiazol-5-carboxaldehído (0.087 g, 0.77 mmol) y NaHB(OAc)₃ (0.163 g, 0.77 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron, concentraron y purificaron mediante HPLC de fase reversa (gradiente 5-50% de CH₃CN en H₂O que contenía 0.1% de TFA), para dar el COMPUESTO 22 (0.205 g, 71.2% rendimiento) como la sal de TFA. Este material fue liofilizado de CH₃CN/H₂O para producir un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 1.09 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.22 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.77 (br s, 4H),

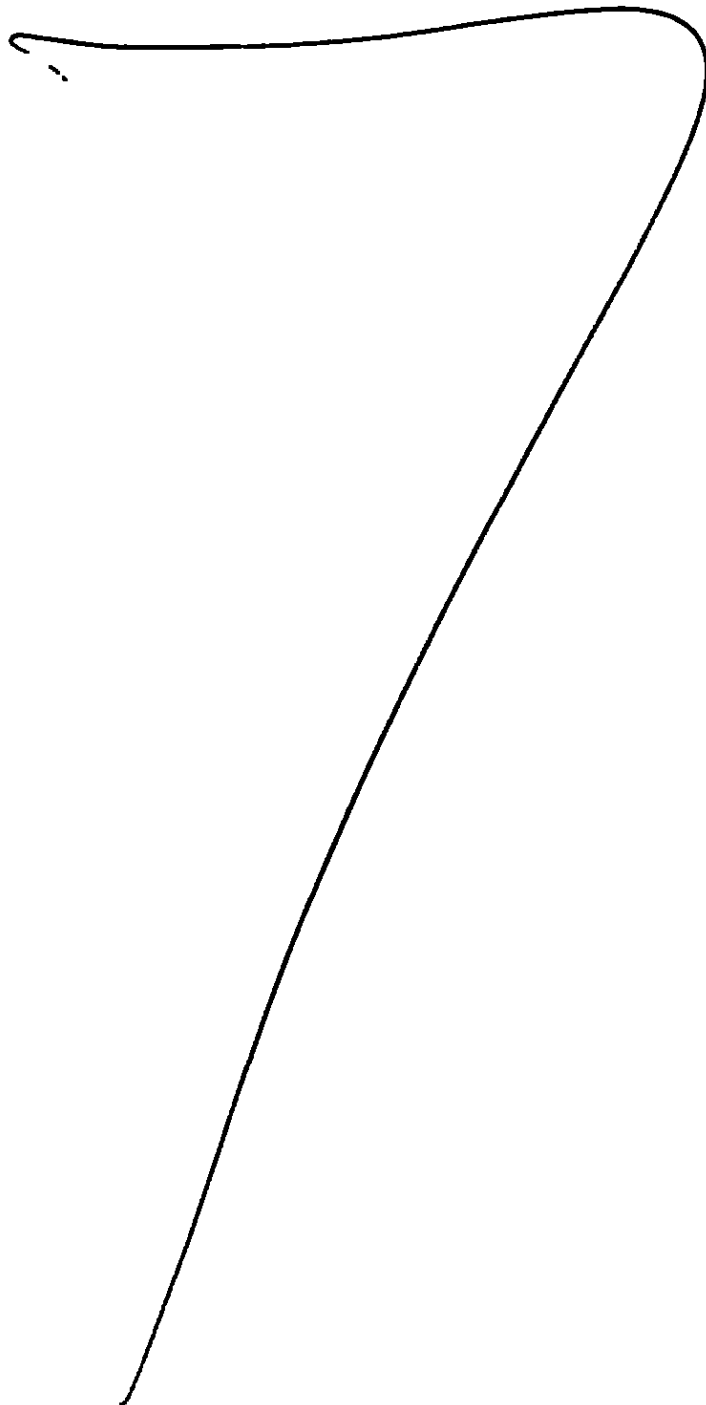
3.18-3.40 (m, 6H), 3.51 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 7.12 (dt, $J=1.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (dt, $J=1.95, 8.4$ Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.17 (s, 1H). Anál. Calc. para $C_{28}H_{35}N_5O_3S \times 2.6$ TFA $\times 0.3$ H₂O: C, 48.42; H, 4.68; N, 8.50. Encontrado: C, 48.49; H, 4.83; N, 8.30. M.S. (calc.): 552.2 (MH⁺). M.S. (encontrado): 552.2 (MH⁺). Pureza (HPLC): >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 10-95% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 40°C; A - 0.1% de ácido fórmico en H₂O, B: 0.1% de ácido fórmico en MeCN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), tiempo de retención = 9.92 min; Condiciones: Chiralpack AD IPA 50%/hexano 50%. Rotación: $[\alpha]_D^{18} = -12.4^\circ$ ($c = 1.01$, MeOH).

COMPUESTO 23: Metil 3-((S)-(4-[(diethylamino)carbonil]fenil)[4-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il]metil)fenilcarbamato



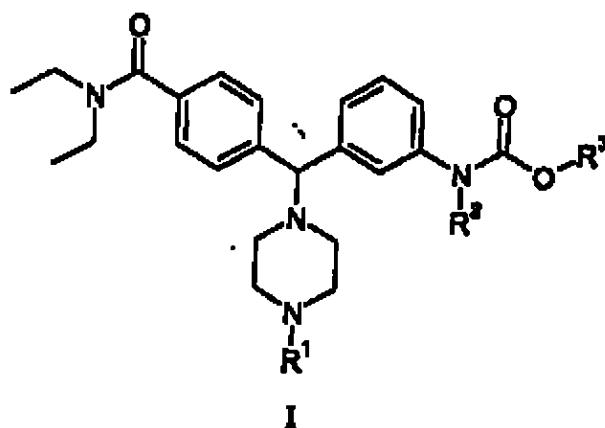
A una solución del INTERMEDIARIO 4b (0.223 g, 0.53 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) se le adicionó tiazol-5-carboxaldehído (0.119 g, 1.05 mmol) y NaHB(OAc)₃ (0.223 g, 1.05 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron, concentraron y purificaron mediante HPLC de fase reversa (gradiente 5-50% de CH₃CN en H₂O que contenía 0.1% de TFA), para dar el COMPUESTO 23 (0.214 g, 54.2% rendimiento) como la sal de TFA. Este material fue liofilizado de CH₃CN/H₂O para producir un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 1.09 (t, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.52 (br s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.18-3.40 (m, 6H), 3.51 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.64 (s,

2H), 7.11 (dt, $J=1.56, 7.4$ Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz), 7.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.17 (s, 1H). Pureza (HPLC) : >98% (215 nm), > 99% (254 nm), > 99% (280 nm). Condiciones: Zorbax C-18, gradiente 10-95% de B en 25 min; flujo: 1 mL/min, 40°C; A - 0.1% de ácido fórmico en H₂O, B: 0.1% de ácido fórmico en MeCN. Pureza Quiral: >99% (215 nm), >99% (254 nm), >99% (280 nm), tiempo de retención = 13.26 min; Condiciones: Chiralpack AD IPA 50%/hexano 50%. Rotación: $[\alpha]^{18}_D = -12.7^\circ$ (c = 0.97, MeOH).



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I, una sal farmacéuticamente aceptable de este, diastereómeros de este, enantiómeros de este o mezclas de estos:



En donde

R^1 es seleccionado de $-H$, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dichos arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$,

$-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ y $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

R^1 es $-\text{CH}_2-\text{R}^4$, en donde R^4 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo, en donde dichos fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, alcoxi C_{1-6} , cloro, flúor, bromo y yodo;

R^2 es seleccionado de $-\text{H}$ y alquilo C_{1-3} , y

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} ,

3. Un compuesto según la reivindicación 2,

en donde R^4 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo y tiazolilo;

R^2 es seleccionado de $-\text{H}$ y metilo; y

R^3 es seleccionado de metilo, etilo, propilo e isopropilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

R^1 es $-\text{H}$;

R^2 es seleccionado de $-\text{H}$ y alquilo C_{1-3} ; y

R^3 es seleccionado de alquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} .

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de

Metil 3-[(4-[(dietilamino)carbonil]fenil)(4-bencil-piperzin-1-il)metil]fenilcarbarnato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(tien-3-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(3-furilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1H-imidazol-2ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-{{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil éster del ácido [3-[[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(fenilmetil)-1-piperazini]metil]fenil]-carbámico;

Metil éster del ácido [3-[(S)-[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(3-piridinilmetil)-1-piperazini]metil]fenil]-carbámico;

Metil éster del ácido [3-[(S)-[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(2-tiazolilmetil)-1-piperazini]metil]fenil]-carbámico;

Metil 3-((R)-[4-[(dietilamino)carbonil]fenil][4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-((S)-{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-((R)-{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

Metil 3-((S)-{4-[(dietilamino)carbonil]fenil}[4-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]metil}fenilcarbamato;

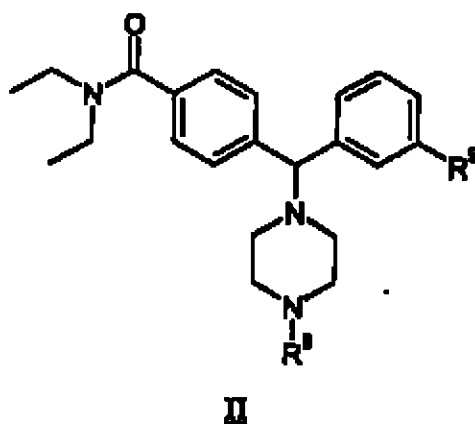
Metil éster del ácido [3-[[4-[(dietilamino)carbonil]fenil]-1-piperazinilmetil]fenil]-carbámico;

Enantiómeros de este; y sales farmacéuticamente aceptables de este.

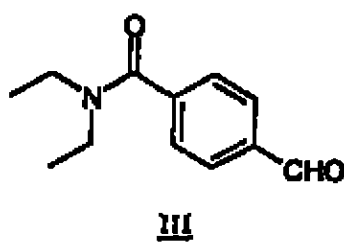
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como un medicamento.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula II que comprende:



a) la reacción de un compuesto de formula III:

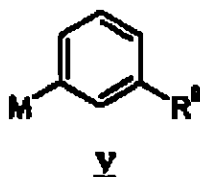


con un compuesto de formula IV



en presencia de benzotriazol; y

- b) la reacción de un producto formado en el paso a) con un compuesto de formula V, para formar el compuesto de formula II.



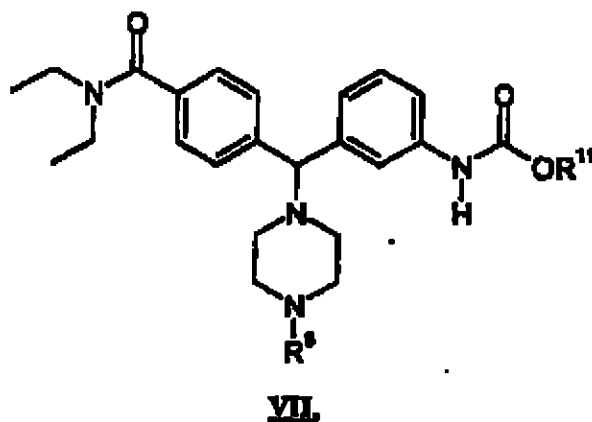
en donde

R^6 es seleccionado de alquilo C_{1-8} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dichos alquilo C_{1-8} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C_{1-6} , cloro, flúor, bromo y yodo;

M es seleccionado de Li, Na, K, -ZnX¹ y -MgX¹, en donde X¹ es un halógeno; y

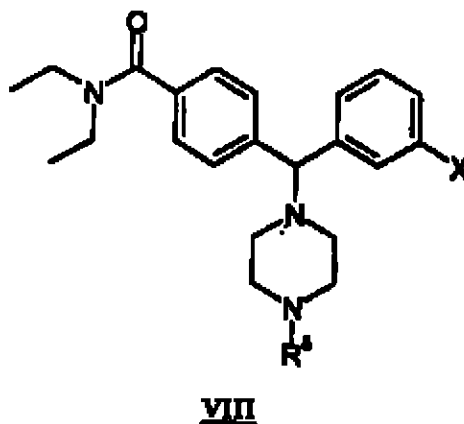
R^9 es seleccionado de hidrógeno, $-R$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ y $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$, en donde R es independientemente un hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-6} ;

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula VII:



que comprende

la reacción de un compuesto de formula VIII



con un alquilo C_{1-6} carbamato para formar un compuesto de formula VII,

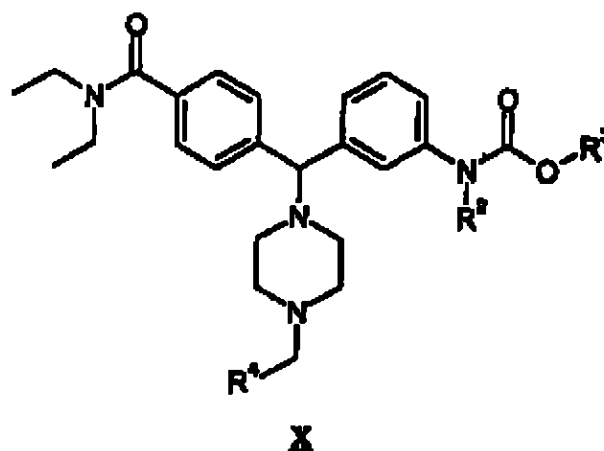
en donde

R^8 es seleccionado de alquilo C_{1-6} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} , en donde dichos alquilo C_{1-6} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y heteroarilo C_{2-6} -alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R y -NRC(=O)-OR, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

X es seleccionado de halógeno, triflato y sulfonamida; y

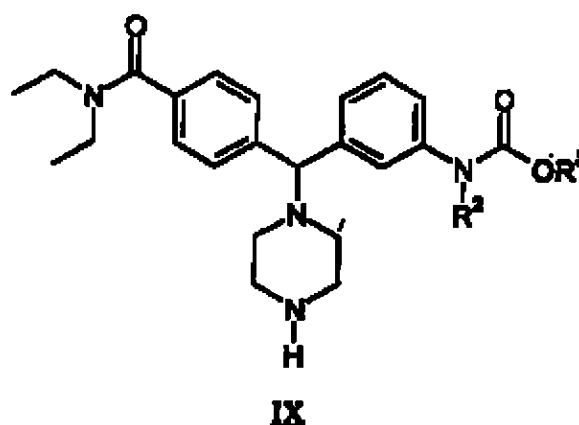
R^{11} es alquilo C_{1-6} ;

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula X,



que comprende

la reacción de un compuesto de formula IX,



con R^4 -CHO para formar el compuesto de fórmula X,

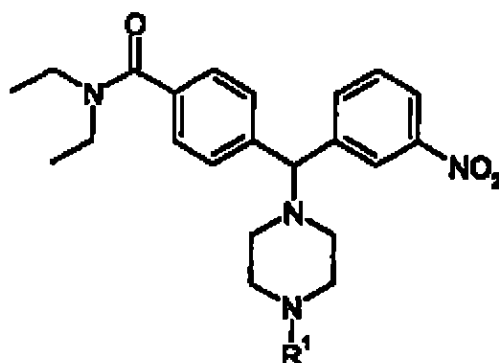
en donde

R^4 es seleccionado de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo, en donde dichos fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo y óxido de N de piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, $-NO_2$, CF_3 , alcoxi C_{1-6} , cloro, flúor, bromo y yodo;

R^2 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es seleccionado de $-H$, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

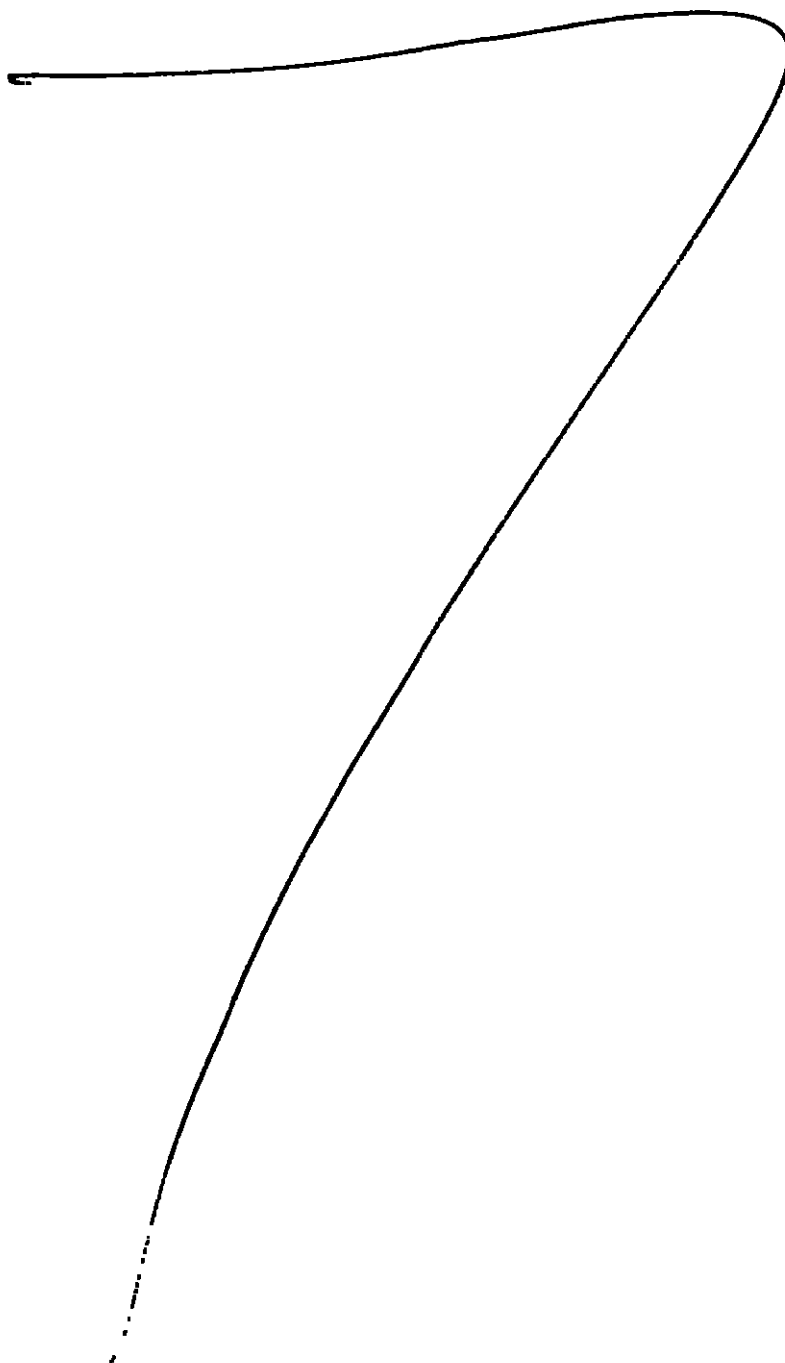
11. Un compuesto de fórmula XI, una sal farmacéuticamente aceptable de este, diastereómeros, enantiómeros o mezclas de estos:



XI

en donde

R^1 es seleccionado de $-H$, $ariloC_{6-10}$, $heteroariloC_{2-6}$, $ariloC_{6-10}$ - $alquiloC_{1-4}$ y $heteroariloC_{2-6}$ - $alquiloC_{1-4}$, en donde dichos $ariloC_{6-10}$, $heteroariloC_{2-6}$, $ariloC_{6-10}$ - $alquiloC_{1-4}$ y $heteroariloC_{2-6}$ - $alquiloC_{1-4}$ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$ y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es independientemente un hidrógeno o $alquiloC_{1-6}$.



128
125

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05042914 00000000 Folios: 127
Fecha (AMD): 2005-05-04 17:20:56
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC.
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 33
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Claudia M Neiva
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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

Oficio N°

13031

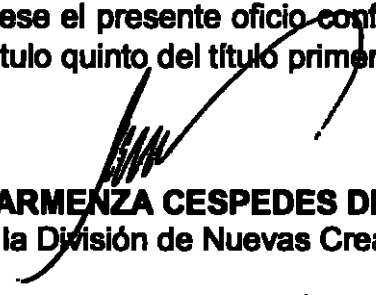
ASUNTO:	Radicación N°	05-42914
	Solicitud internacional	PCT/SE2003/001707
	Fecha inicio fase nacional	07/06/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 17 JUN 2005.

202027