

No. 06-067770- -00003-0000

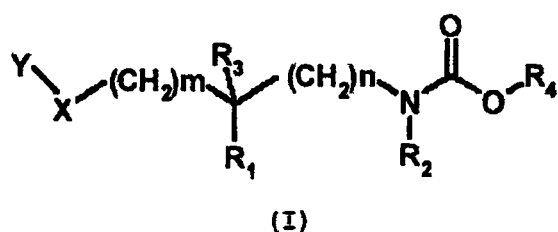
Fecha: 2008-06-13 17:34:06 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 62

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                            |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                            |
| 2 | <b>SOLICITANTE</b><br><b>Nombre:</b> SANOFI-AVENTIS<br>Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.<br><b>Dirección:</b> 174 Avenue de France,<br>París 75013,<br>Francia<br><b>Domicilio:</b> París,<br>Francia<br><b>Teléfono:</b> 546 09 70 <b>Fax:</b> 249 40 70<br><b>E-mail:</b> clientes@camyp.com        | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: _____                        |
| 3 | <b>REPRESENTANTE<br/>O APODERADO</b><br><b>Nombre:</b> Emilio FERRERO<br><b>Dirección:</b> Carrera 4ª No. 72-35<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11 <b>Fax:</b> 217 92 11<br><b>E-mail:</b> cavelier@cavelier.com                                                                                                                     | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: 438.019 TP 31.929 |
| 4 | <b>Número de expediente:</b> 06.067.770                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                            |
| 5 | <b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b><br>Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.                                                               |                                                                                                                                                                                            |
| 6 | <b>Comprobante de pago No.</b> 08-45.874 <b>Fecha:</b> 9 de junio de 2008                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                            |
| 7 | <b>Anexos</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones.<br><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. |                                                                                                                                                                                            |
| 8 | <b>NOMBRE:</b> EMILIO FERRERO <b>FIRMA:</b> <br>C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                            |

La invención tiene por objeto derivados de ariloxialquilcarbamatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

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



en la cual:

m representa 0, 1, 2 ó 3;

n representa 0, 1, 2 ó 3;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo SO o SO<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C<sub>1-3</sub>, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un grupo -(CH<sub>2</sub>)p-, donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que, n + p, sea un número entero que vaya de 2 a 5;

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxí o metilo;

R<sub>4</sub> representa un grupo de fórmula general CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub> en la cual

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C<sub>1-6</sub> y R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>-alquilenos-C<sub>1-6</sub>;

Y representa:

un grupo Y<sub>1</sub> elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo; el grupo Y<sub>1</sub> está substituido, eventualmente, por uno o varios substituyentes Y<sub>2</sub>, idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo Y<sub>3</sub>; Y<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C<sub>1-8</sub>, alcoxi-C<sub>1-8</sub>, tioalquilo-C<sub>1-8</sub>, fluoroalquilo-C<sub>1-8</sub>, fluoroalcoxi-C<sub>1-8</sub>, fluorotioalquilo-C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, cicloalquiloxi-C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>-alquilenos-C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>-alquiloxi-C<sub>1-8</sub>, hidroxilo, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, NHCOR<sub>7</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, COR<sub>7</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -O-(alquilenos-C<sub>1-3</sub>)-O-, feniloxi, feniltio, fenilalquilenos-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilalquiloxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o fenilalquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

Y<sub>3</sub> representa un grupo elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo;

el o los grupos  $Y_3$  pueden ser substituidos por uno o varios grupos  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí;

$R_7$  y  $R_8$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- $C_{1-6}$ , o forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, piperazina, eventualmente substituido por un grupo alquilo- $C_{1-3}$  o bencilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer grupo de compuestos es el grupo para el cual:

$Y$  representa:

un grupo  $Y_1$  elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo; el grupo  $Y_1$  está substituido, eventualmente, por uno o varios substituyentes, más particularmente, por uno o dos substituyentes  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo  $Y_3$ ;

$Y_2$  representa un átomo de halógeno, más particularmente, un cloro, un flúor o un bromo, un grupo ciano, alquilo- $C_{1-8}$ , más particularmente, un metilo, isopropilo, butilo, terbutilo o tetrametilbutilo, alcoxi- $C_{1-8}$ , más particularmente, un metoxi, etoxi o propoxi, fluoroalquilo- $C_{1-8}$ , más particularmente, un trifluorometilo, fluoroalcoxi- $C_{1-8}$ , más particularmente, un trifluorometoxi, feniloxi, fenilalquileno- $C_1-C_8$ , más particularmente, un fenil-(1,1-dimetilmetileno);

$Y_3$  representa un grupo fenilo;  $Y_3$  puede ser substituido por

uno o varios grupos, más particularmente, por uno o dos grupos  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí.

Entre los compuestos del primer grupo tal como se ha definido anteriormente, un segundo grupo de compuestos es el grupo para el cual:

$Y$  representa:

un grupo  $Y_1$  elegido, especialmente, entre un fenilo o un naftilo; el grupo  $Y_1$  está eventualmente substituido por uno o varios substituyentes, más particularmente, por uno o dos substituyentes  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo  $Y_3$ ;

$Y_2$  representa un átomo de halógeno, más particularmente, un cloro, un flúor o un bromo, un grupo ciano, alquilo- $C_{1-8}$ , más particularmente, un metilo, isopropilo, butilo, terbutilo o tetrametilbutilo, alcoxi- $C_{1-8}$ , más particularmente, un metoxi, etoxi o propoxi, fluoroalquilo- $C_{1-8}$ , más particularmente, un trifluorometilo, fluoroalcoxi- $C_{1-8}$ , más particularmente, un trifluorometoxi, feniloxi, fenilalquileno- $C_1-C_8$ , más particularmente, un fenil-(1,1-dimetilmetileno);

$Y_3$  representa un grupo fenilo;  $Y_3$  puede ser substituido por uno o varios grupos, más particularmente, por uno o dos grupos  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un tercer grupo de compuestos es el grupo para el cual:

$m$  representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

n representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

$R_1$  y  $R_2$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- $C_{1-3}$ , o  $R_1$  y  $R_2$  forman juntos un grupo  $-(CH_2)_p-$ , donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que  $n + p$  sea un número entero que vaya de 2 a 5;

con la condición de que cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- $C_{1-3}$ , entonces  $m + n > 1$ .

Entre los compuestos del tercer grupo tal como se ha definido anteriormente, un cuarto grupo de compuestos es el grupo para el cual:

m representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

n representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

$R_1$  y  $R_2$  forman juntos un grupo  $-(CH_2)_p-$ , donde p representa un número entero que va de 1 a 4 de forma tal que  $n + p$  sea igual a 4.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un quinto grupo de compuestos es el grupo para el cual X representa un átomo de oxígeno.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un sexto grupo de compuestos es el grupo para el cual  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno.

Un séptimo grupo está formado por los compuestos para los cuales a la vez  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, X, Y, Y_1, Y_2,$

$Y_3$ , n y m son tal como se han definido en los subgrupos de compuestos antes mencionados.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden comprender uno o varios carbonos asimétricos. Estos pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Esos enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

Esas sales se preparan, ventajosamente, con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) también forman parte de la invención. Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, a saber, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un solvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la invención, se entiende por:

-  $C_{t-z}$  donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 8, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo,  $C_{1-3}$  una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;

120  
120

-8-

- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo- $C_{1-3}$  representa una cadena carbonada de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente, un metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo;
- alquilenos, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo alquilenos- $C_{1-3}$  representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente, un metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno, 1,1-dimetilmetileno;
- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo- $C_{3-5}$  representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 5 átomos de carbono, más particularmente, un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo;
- alquilenos, un grupo alifático de 2 carbonos, insaturado divalente, más particularmente, un etileno;
- alcoxi, un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- tioalquilo, un grupo -S-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- fluoroalquilo, un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno han sido substituidos por un átomo de flúor;
- fluoroalcoxi, un grupo alcoxi en el cual uno o varios átomos de hidrógeno han sido substituidos por un átomo de flúor;

- fluorotioalquilo, un grupo tioalquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno han sido substituidos por un átomo de flúor;

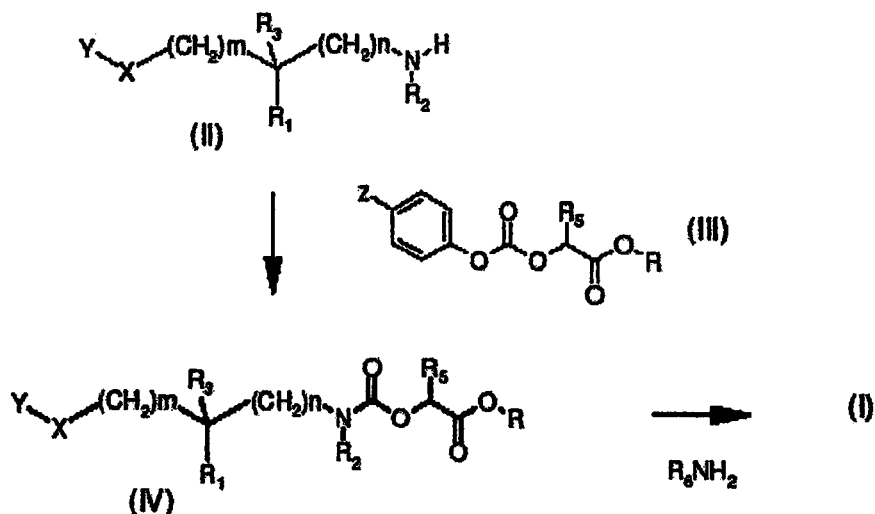
- átomo de halógeno, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo.

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

De esta forma, un método de preparación (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), en la cual: Y, X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , m y n son tal como se han definido en la fórmula general (I), con un carbonato de fórmula general (III), en la cual: Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,  $R_5$  es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo, en un solvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 0 y 80 °C. Los carbamatoésteres de fórmula general (IV) obtenidos de esa forma se transforman posteriormente en compuestos de fórmula general (I) por aminólisis, por medio de una amina de fórmula general  $R_6NH_2$ , donde  $R_6$  es tal como se ha definido en la fórmula general (I). La reacción de aminólisis puede realizarse en un solvente tal como metanol o etanol, o una mezcla de solventes tales como metanol y tetrahidrofurano.

122  
#22

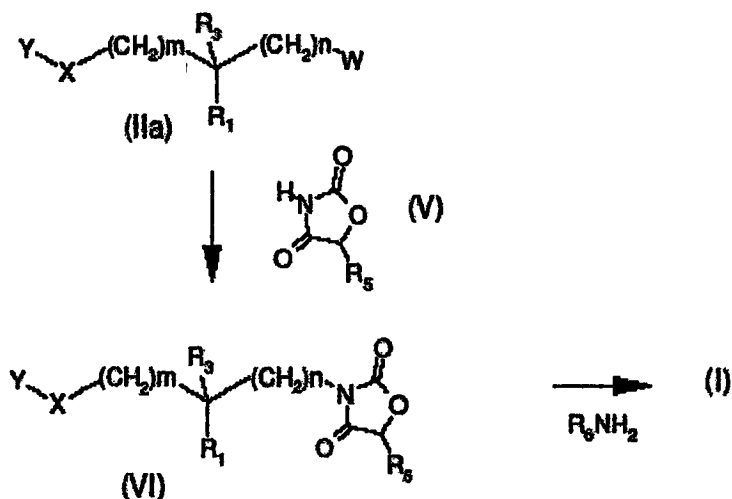
Esquema 1



Otro método (esquema 2) para obtener los compuestos de fórmula general (I) en la cual:  $R_2$  representa más particularmente, un átomo de hidrógeno, consiste en hacer reaccionar un derivado de fórmula general (IIa) en la cual: W representa un grupo hidroxilo, mesilato, tosilato, o un átomo de cloro, de bromo o de yodo, y en la cual: Y, X,  $R_1$ ,  $R_3$ , m, y n son tal como se han definido en la fórmula general (I), con una oxazolidin-diona de estructura general (V) en la cual  $R_5$  es tal como se ha definido en la fórmula general (I), para dar el derivado oxazolidin-diona de estructura general (VI). En el caso en que W representa un grupo hidroxilo, la reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con las condiciones de Mitsunobu (*Synthesis*, 1981, 1-28), por ejemplo, por acción

de azodicarboxilato de dietilo o de diisopropilo en presencia de trifenilfosfina. En el caso en que W representa un átomo de cloro, de bromo, o de yodo, o un grupo mesilato o tosilato, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como 1,1,3,3-tetrametilguanidina, hidruro de sodio o terbutilato de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del solvente. El derivado oxazolidin-diona de fórmula general (VI) obtenido de esa forma, se transforma luego en compuesto de fórmula general (I) por aminólisis, por medio de una amina de fórmula general  $R_6NH_2$ , donde  $R_6$  es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

Esquema 2

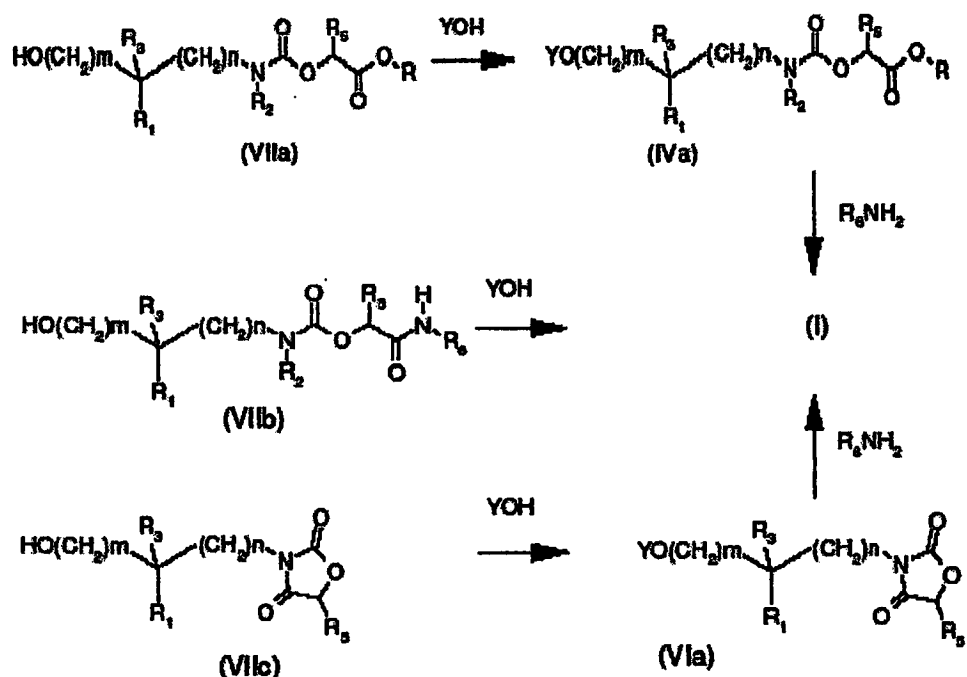


Otra variante (esquema 3) para obtener los compuestos de fórmula general (I) en la cual: X representa más particularmente un átomo de oxígeno, consiste en hacer reaccionar un derivado alcohol de fórmula general (VIIa), (VIIb) o (VIIc) con un derivado de fenol de estructura general YOH en la cual Y es tal como se ha definido en la fórmula general (I), por ejemplo, de acuerdo con las condiciones de reacción de Mitsunobu (*Synthesis*, 1981, 1-28) o modificadas (*Tetrahedron Letters* 1993, 34, 1639-1642), y los derivados carbamato-éster (IVa) y oxazolidin-diona (VIa) se transforman luego en compuestos de fórmula general (I) por reacción de aminólisis, por medio de una amina de estructura general  $R_6NH_2$ , donde  $R_6$  es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

En las fórmulas generales (VIIa), (VIIb) y (VIIc), los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , m, n, y R son tal como se los ha definido anteriormente.

101  
125

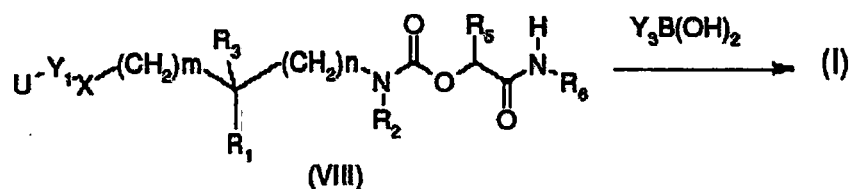
Esquema 3



Otra variante (esquema 4) para obtener los compuestos de fórmula general (I) en la cual: Y representa más particularmente, un grupo  $\text{Y}_1\text{-Y}_3$  de tipo arilo-arilo, arilo-heteroarilo, heteroarilo-arilo o heteroarilo-heteroarilo, consiste en hacer reaccionar un derivado de halogenuro de arilo de estructura general (VIII), en la cual: U es un átomo de bromo o de yodo y  $\text{Y}_1, \text{X}, \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_5, \text{R}_6, n$  y  $m$  son tal como se han definido en la fórmula general (I), con un derivado de ácido aril- o heteroaril-borónico de fórmula  $\text{Y}_3\text{B}(\text{OH})_2$ , donde  $\text{Y}_3$  es tal como se ha definido en la fórmula general (I), de acuerdo con las condiciones de reacción de

Suzuki (*Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483) o con un derivado de aril- o de heteroaril-tri-alquilestanano de fórmula  $Y_3Sn(R')_3$ , donde  $Y_3$  es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y  $R'$  es un alquilo- $C_{1-4}$ , de acuerdo con las condiciones de reacción de Stille (*Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 504-524).

Esquema 4



Los compuestos de fórmulas generales (II), (IIa), (III), (V), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIII) y los derivados de fenol de estructura general YOH, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el comercio o se describen en la literatura, o bien, pueden prepararse de acuerdo con métodos allí se describen o que son conocidos por el hombre de oficio.

Las aminas de fórmula general  $R_6NH_2$  están disponibles en el comercio.

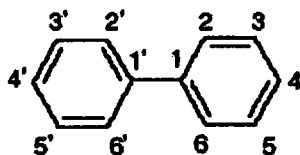
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Esos ejemplos no son limitativos y sólo ilustran la invención. Los microanálisis, los espectros I.R. y R.M.N. y/o la LC-MS (*Liquid*

*Chromatography coupled to Mass Spectroscopy*) confirman las estructuras y las purezas de los compuestos obtenidos.

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

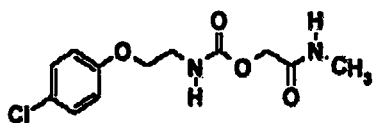
Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la primera columna de la tabla que se presenta más adelante.

La nomenclatura UICPA (*Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée* - IUPAC en inglés (Unión Internacional de química pura y aplicada) ha sido utilizada para la denominación de los compuestos en los ejemplos siguientes. Por ejemplo, para el grupo bifenilo, se ha respetado la numeración siguiente:



**Ejemplo 1** (compuesto n°1)

**{2-[(4-clorofenil),oxi]etil}carbamato de 1-(metilamino)-2-oxoetilo**



**1.1. [(Feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo**

Se agrega lentamente, a temperatura ambiente, a una solución de 25 g (240 mmol) de glicolato de etilo y de 55 ml

78  
128

-16-

(315 mmol) de diisopropiletilamina en 500 ml de tolueno, 32 ml (256 mmol) de cloroformiato de fenilo. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separa la sal formada, y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 53,7 g de producto aceitoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

1.2. {[(2-[(4-Clorofenil)oxi]etil)amino)carbonil]oxi} acetato de etilo

Se calienta a 60 °C durante una noche una solución de 0,6 g (3,5 mmol) de [(4-clorofenil)oxi]etilamina (*Chim. Ther.* 1973, 8, 259-270) y de 1,3 g (5,8 mmol) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, preparado en la etapa 1.1., en 30 ml de tolueno. Se evapora a seco, y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 30/70 de acetato de etilo y de ciclohexano. Se obtienen 0,7 g de producto aceitoso que contiene ~10% de producto ciclizado oxazolidin-diona, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

1.3. {2-[(4-Clorofenil)oxi]etil}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se agregan 3,5 ml (7 mmol) de una solución de metilamina 2M en tetrahidrofurano a una solución de 0,7 g (2,3 mmol) de {[(2-[(4-clorofenil)oxi]etil)amino) carbonil]oxi}acetato de

1297

-17-

etilo, preparado en la etapa 1.2., en 5 ml de metanol. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente. Se evapora a seco, y se lava el sólido residual por medio de hexano, luego diisopropiléter para obtener 0,59 g de producto en forma de polvo.

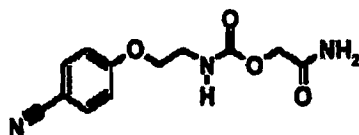
Punto de fusión (°C): 147-149.

LC-MS: M+H = 287.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 7,75 (m,1H), 7,40 (m,1H), 7,25 (d,2H), 6,95 (d,2H), 4,35 (s,2H), 3,95 (t,2H), 3,35 (m,2H), 2,60 (d,3H).

**Ejemplo 2 (compuesto n°11)**

**(2-[(4-Cianofenil)oxi]etil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo**



**2.1. 3-(2-hidroxietil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona**

Se agrega gota a gota, en 2 horas, una solución de 3 ml (39,6 mmol) de glicolato de metilo en 25 ml de tetrahidrofurano, a una solución de 49 ml (95 mmol) de fosgeno 1,9M en tolueno, diluida en 50 ml de tetrahidrofurano y enfriada por medio de un baño de hielo. Posteriormente, se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y se evapora a seco. Se coevapora 4 veces con 30 ml de diclorometano. Se

130  
130

-18-

recupera el residuo en 40 ml de acetonitrilo y se lo agrega, gota a gota, en 1 hora, a una solución de 3,4 ml (59,4 mmol) de etanolamina y de 30 ml (178 mmol) de diisopropiletilamina en una mezcla 50/10 de acetonitrilo y de diclorometano enfriada por medio de un baño de hielo. Después se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra sobre Célite, se evapora a seco, y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 70/30, luego 80/20 de acetato de etilo y de n-hexano, para obtener 4,9 g de producto en forma de sólido blanco.

2.2. (2-[(4-Cianofenil)oxi]etil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se agrega gota a gota 0,61 ml (1,35 mmol) de una solución 2,2M de azodicarboxilato de dietilo en tolueno, a una solución de 0,13 g (0,88 mmol) de 3-(2-hidroxietil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 2.1., de 0,35 g (1,35 mmol) de trifenilfosfina y de 0,10 g (0,89 mmol) de 4-hidroxibenzonitrilo en 2 ml de benceno enfriada por medio de un baño de hielo. Luego, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora a seco, y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 99/1, luego 98/2 de diclorometano y acetato de etilo. Se recupera

131  
#

-19-

el producto en 1,5 ml de una solución de amoníaco 7M (10,5 mmol) en metanol. Se agita durante una hora. Se filtra el precipitado, y se lo lava con acetato de etilo para obtener 0,035 g de sólido blanco.

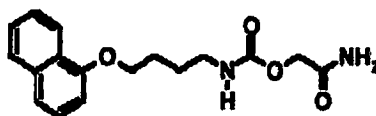
Punto de fusión (°C): 204-206.

LC-MS: M+H = 264.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 7,55 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,90-6,80 (m+d, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,45 (m, 2H).

**Ejemplo 3** (compuesto n° 58)

**[4-(1-Naftaleniloxi)butil]carbamato de 2-amino-2-oxoetilo**



**3.1. 3-[4-(1-Naftaleniloxi)butil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona**

Se agrega, gota a gota, a una solución de 3,1 g (11,1 mmol) de 1-[(4-bromobutil)oxi]naftaleno (*Eur. J. Med. Chem.* 1997, 32, 175-179) y de 1,35 g (13,3 mmol) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona (*J. Med. Chem.* 1991, 34, 1542-1543) en 30 ml de tetrahidrofurano, una solución de 2,55 g (22,2 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina en 30 ml de tetrahidrofurano. Se calienta a reflujo durante 8 horas. Se vuelven a agregar 0,28 g (2,7 mmol) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y 0,32 g (2,7 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, y se calienta a reflujo

durante 4 horas más. Se enfría la mezcla reaccionante por medio de un baño de hielo y se agregan 100 ml de acetato de etilo, luego 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M. Se decanta, se extrae la fase acuosa por medio de 2 x 80 ml de acetato de etilo. Después se lavan las fases orgánicas con 80 ml de agua, luego 80 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se las seca sobre sulfato de sodio, luego se evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 80/20 de ciclohexano y de acetato de etilo, para obtener 2,0 g de producto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

3.2. [4-(1-naftaleniloxi)butil]carbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelve 1,50 g (5,0 mmol) de 3-[4-(1-naftaleniloxi)butil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 3.1., en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y de 28 ml de una solución de amoníaco 7 N (200 mmol) en metanol. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente, luego se evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 97/3 de diclorometano y de metanol. Se recrystaliza en acetato de etilo, después se lava con dietiléter para obtener 0,73 g de producto en forma de sólido blanco.

133

-21-

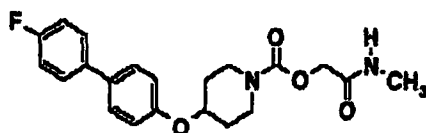
Punto de fusión (°C): 80-82.

LC-MS: M+H = 317.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,25 (dd,1H), 7,80 (dd,1H), 7,55-7,30 (m,4H), 6,80 (d,1H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,05 (m,1H), 4,65 (s,2H), 4,20 (t,2H), 3,35 (m,2H), 2,00 (m,2H), 1,90 (m,2H).

**Ejemplo 4** (compuesto n°85)

**4-[(4'-Fluoro-4-bifenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



4.1. 4-[(4-Bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se agregan a una solución de 2,01 g (10 mmol) de 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 20 ml de dimetilformamida, 7 g (40 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenceno y 2,5 g (50 mmol) de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral. Se agita la mezcla a 100 °C durante 3 horas, después se evapora a seco. Se recupera el residuo por medio de 50 ml de agua helada y se extrae con diclorometano. Se evaporan a seco los extractos orgánicos para obtener 3,5 g de un producto aceitoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

#### 4.2. 4-[(4-Bromofenil)oxi]piperidina

Se agregan a una solución de 3,5 g (9,83 mmol) de 4-[(4-bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparada en la etapa 4.1., en 20 ml de diclorometano, 10 ml de ácido trifluoroacético, y se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora a seco, luego se recupera el residuo por medio de 30 ml de tolueno que se evapora nuevamente a seco. Posteriormente, se lava el residuo con pentano, luego se lo recupera en una mezcla de 60 ml de diclorometano y 20 ml de solución acuosa 4N de amoníaco. Se agita vigorosamente durante 15 minutos, luego se decanta la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio, y se la evapora a seco para obtener 2,7 g de producto en forma de aceite, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

#### 4.3 4-[(4-Bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se mezclan 2,7 g (7,58 mmol) de 4-[(4-bromofenil)oxi]piperidina, preparada en la etapa 4.2., y 1,70 g (7,6 mmol) de {[ (feniloxi)carbonil]oxi}acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, en 40 ml de tolueno y se calienta la solución a 50 °C durante 20 horas. Después de enfriar, se evapora a seco, y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 40/60 de acetato de etilo y de

ciclohexano. Después se tritura en diisopropiléter para obtener 2,9 g de producto en forma de polvo.

Punto de fusión (°C): 87-88.

4.4. 4-[(4-Bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se agitan a temperatura ambiente durante 20 horas 2,9 g (7,5 mmol) de 4-[(4-bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 4.3., disuelto en 10 ml de una solución etanólica al 33% de metilamina. Después de la evaporación, se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución con acetato de etilo para obtener 0,8 g de producto en forma de goma, utilizada tal cual en la etapa siguiente.

4.5. 4-[(4'-Fluoro-4-bifenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se coloca en un tubo de vidrio con tapa 0,1 g (0,27 mmol) de 4-[(4-bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 4.4., 0,01 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y 0,057 g (0,4 mmol) de ácido 4-fluorofenilborónico. Se agregan 4 ml de tolueno, 2 ml de una solución acuosa 2N de carbonato de sodio y 0,5 ml de etanol. Se calienta a 80 °C bajo agitación durante 2 horas. Después de enfriar, se agrega 1 ml de agua y 2 ml de

tolueno. Se extrae la fase orgánica y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol. Se vuelve a disolver el producto en 1 ml de etanol, luego se lo vuelve a precipitar por adición de 2 ml de agua, para obtener 0,031 g de producto en forma de polvo.

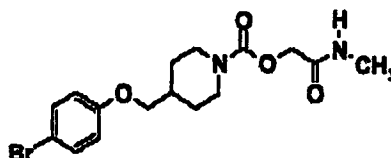
Punto de fusión (°C): 117-119.

LC-MS: M+H 387.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,70 (dd, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,30 (dd, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,25 (s amplio, 1H), 4,80 (s + m, 3H); 4,00 - 3,70 (m, 4H); 3,05 (d, 3H); 2,25 - 2,00 (m, 4H).

#### Ejemplo 5 (compuesto n°120)

**4-[[ (4-Bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



#### 5.1. 4-[[ (4-Bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.1. A partir de 2,5 g (11,6 mmol) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 8,13 g (46,4 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenceno, se obtienen 5,75 g de

producto bruto en forma de aceite.

5.2. 4-[[[4-Bromofenil)oxi]metil]piperidina

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4.2. A partir de 5,75 g de 4-[[[4-bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 5.1, se obtienen 3 g de producto en forma de aceite.

5.3. 4-[[[4-Bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4.3. A partir de 1,6 g (5,9 mmol) de 4-[[[4-bromofenil)oxi]metil]piperidina, preparada en la etapa 5.2, y de 1,32 g (5,9 mmol) de {[feniloxi)carbonil]oxi}acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, se obtiene el producto en forma de aceite.

5.4. 4-[[[4-Bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4.4. A partir de 4-[[[4-bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 5.3, se obtienen 1,1 g de producto en forma de polvo.

Punto de fusión (°C): 163-165.

138

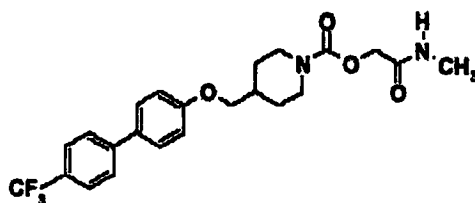
-26-

LC-MS: M+H = 386.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,35 (d, 2H); 6,75 (d, 2H); 6,05 (s amplio, 1H); 4,70 - 4,50 (m, 2H); 4,30 - 4,10 (m, 2H); 3,80 (d, 2H); 3,00 - 2,75 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,10 - 1,80 (m, 3H); 1,45 - 1,20 (m, 2H).

**Ejemplo 6** (compuesto n°154)

**4-{[(4'-(Trifluorometil)-4-bifenil)oxi]metil}-1-piperidinicarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.5. A partir de 0,1 g (0,26 mmol) de 4-{[(4-bromofenil)oxi]metil}-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 5, y de 0,074 g (0,389 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, se obtienen 0,049 g de producto en forma de polvo.

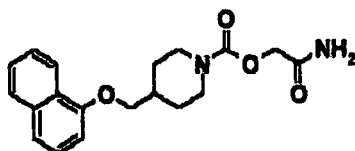
Punto de fusión (°C): 197-199.

LC-MS: M+H = 451.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 7,85-7,65 (m, 7H), 7,05 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (d amplio, 2H), 3,90 (d, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (d, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (d amplio, 2H), 1,35-1,10 (m, 2H).

**Ejemplo 7** (compuesto n°137)

**4-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo**



7.1 4-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se agrega, gota a gota, a una solución de 5,0 g (23,2 mmol) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, 4,3 g (29,8 mmol) de 1-naftalenol y 7,82 g (29,8 mmol) de trifenilfosfina en 120 ml de tetrahidrofurano, enfriada bajo nitrógeno por medio de un baño de hielo, una solución de 6,03 g (29,8 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente, y se mantiene la agitación durante una noche. Se agregan 2 ml de metanol, después se evapora a seco. Se recupera el residuo en 200 ml de diclorometano y se lo lava, sucesivamente, con una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato de potasio, con agua y con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 80/20, luego 70/30 y 50/50 de

ciclohexano y diclorometano, para obtener 7,96 g de producto en forma de aceite, que se solidifica.

Punto de fusión (°C): 97-100.

#### 7.2. 4-[(1-Naftaleniloxi)metil]piperidina

Se calienta a 60 °C durante 6 horas, una solución de 7,96 g (29,1 mmol) de 4-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 7.1., en 120 ml de metanol y 28 ml de ácido clorhídrico acuoso al 35%. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora a seco, luego se coevapora 2 veces con etanol. Se lava el residuo sólido con dietiléter, luego se lo seca al vacío en presencia de pentóxido de fósforo, para obtener 3,1 g de sólido blanco.

Se recupera el sólido en 80 ml de agua y se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30%, hasta alcanzar pH básico, después se extrae 2 veces con 150 ml de dietiléter. Se secan los extractos sobre sulfato de sodio y se concentra a seco para obtener 2,75 g de producto aceitoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

#### 7.3. 4-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se calienta a 50 °C durante una noche, una solución de 2,75 g (11,4 mmol) de 4-[(1-naftaleniloxi)metil]piperidina,

141

-29-

preparada en la etapa 7.2., y de 2,56 g (11,4 mmol) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, en 80 ml de tolueno. Se evapora a seco, se recupera el residuo por medio de una mezcla de agua, diclorometano y de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se decanta la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 50/50 de ciclohexano y diclorometano, luego con diclorometano y con una mezcla 95/5 de diclorometano y acetato de etilo. Se obtienen 2,05 g de producto en forma de aceite, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

7.4. 4-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelve 1,0 g (2,69 mmol) de 4-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 7.3., en 12 ml de una solución de amoníaco 7N (84 mmol) en metanol. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 días. Se evapora a seco y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 90/10, luego 80/20, 70/30 y 50/50 de diclorometano y acetato de etilo, después con una mezcla 95/5 de acetato de etilo y metanol. Después se

142  
H

-30-

recristaliza en acetato de etilo, para obtener 0,77 g de producto.

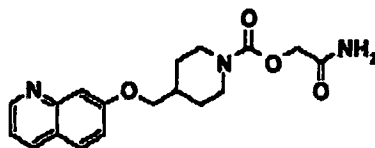
Punto de fusión (°C): 135-136.

LC-MS: M+H = 343.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 8,15 (dd,1H), 7,80 (dd,1H), 7,50-7,30 (m,4H), 7,30 (m,1H), 7,15 (m,1H), 6,95 (d,1H), 4,35 (s,2H), 4,15-4,00 (m+d,4H), 4,90 (m,2H), 2,10 (m,1H), 1,90 (d,2H), 1,45-1,25 (m,2H).

**Ejemplo 8** (compuesto n°148)

**4-[(7-Quinoliniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo**



8.1. 4-(Hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 2-(metiloxi)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 2.1., utilizando 6,84 g (59,4 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidina, en lugar de etanolamina, para obtener 7,85 g de producto en forma de aceite incoloro.

8.2. 4-[(7-Quinoliniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo

Se agregan 0,26 g (1,03 mmol) de 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (ADDP) a una solución de 0,16 g (0,69 mmol) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 2-(metiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 8.1., de 0,26 ml (1,03 mmol) de tri-n-butilfosfina y de 0,13 g (0,90 mmol) de 7-hidroxiquinolina en 2,5 ml de benceno enfriada por medio de un baño de hielo. Se agita la mezcla durante minutos a 0 °C, luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra sobre Célite y se enjuaga con dietiléter. Se evaporan a seco los filtrados, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 70/30 de acetato de etilo y n-hexano. Se disuelve el producto obtenido en 3 ml (21 mmol) de una solución de amoníaco 7M en metanol. Se agita durante 3 horas, luego se evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 90/10 de acetato de etilo y de etanol y se recristaliza en acetato de etilo para obtener 0,115 g de producto en forma de sólido blanco.

Punto de fusión (°C): 137-139.

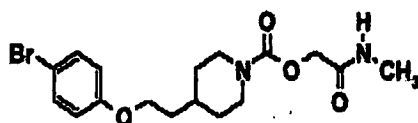
LC-MS: M+H = 344.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,80 (dd,1H), 8,05 (dd,1H), 7,70 (d,1H), 7,40 (d,1H), 7,30-7,15 (m,2H), 6,05 (m,1H), 5,65 (m,1H), 4,60 (s,2H), 4,25 (m,2H), 4,00 (d,2H), 2,90 (m,2H), 2,10 (m,1H), 1,95 (d, 2H), 1,50-1,30 (m,2H).

144  
~~144~~

**Ejemplo 9** (compuesto n°168)

**4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



9.1. 4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.1. A partir de 1,93 g (8,4 mmol) de 4-(2-hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 5,88 g (33,6 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenceno, se obtienen 4,1 g de producto bruto en forma de aceite.

9.2. 4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}piperidina

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.2. A partir de 4-{2-[(4-bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 9.1, se obtiene 1,79 g de producto en forma de polvo. Punto de fusión (°C): 100-102.

9.3. 4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.3.

A partir de 1,76 g (6,19 mmol) de 4-{2-[(4-bromofenil)oxi]etil} piperidina, preparado en la etapa 9.2, y de 1,39 g (6,19 mmol) de {[feniloxi]carbonil]oxi}acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, se obtiene 1,4 g de producto en forma de aceite.

9.4. 4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4.4. A partir de 1,3 g (3,14 mmol) de 4-{2-[(4-bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 9.3, se obtienen 0,95 g de producto en forma de polvo.

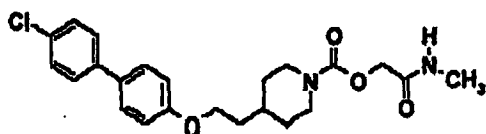
Punto de fusión (°C): 101 - 103.

LC-MS: M+H = 400.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,55 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 6,25 (s amplio, NH); 4,90 - 4,70 (m, 2H); 4,50 - 4,25 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,20 - 2,90 (m, 2H); 3,10 (d, 3H); 2,05 - 1,90 (m, 5H); 1,55 - 1,30 (m, 2H).

**Ejemplo 10** (compuesto n°186)

**4-{2-[(4'-Cloro-4-bifenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.5. A partir de 0,1 g (0,25 mmol) de 4-{2-[(4-bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 9, y de 0,117 g (0,75 mmol) de ácido 4-clorofenilborónico, se obtienen 0,087 g de producto en forma de polvo.

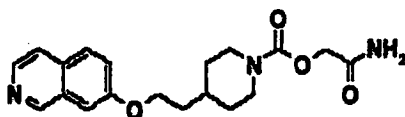
Punto de fusión (°C): 104-106.

LC-MS: M+H = 431.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,70 - 7,50 (m, 6H); 7,10 (d, 2H); 6,20 (s amplio, NH); 4,85 - 4,60 (m, 2H); 4,45 - 4,15 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,15 - 2,95 (m, 2H); 3,05 (d, 3H); 2,10 - 1,85 (m, 5H), 1,50 - 1,25 (m, 2H).

#### **Ejemplo 11 (compuesto n°183)**

**4-[2-(7-Isoquinoliniloxi)etil]-1-piperidincarbamato de 2-amino-2-oxoetilo**



11.1. 4-(2-Hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de 2-

(metiloxi)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 2.1., utilizando 7,6 g (59,4 mmol) de 4-(2-hidroxietil)piperidina, en lugar de etanolamina, para obtener 7,1 g de producto en forma de aceite incoloro.

11.2. 4-[2-(7-Isoquinoliniloxi)etil]-1-piperidincarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 8.2., a partir de 0,46 g (1,84 mmol) de ADDP, de 0,30 g (1,24 mmol) de 4-(2-hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de 2-(metiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 11.1., de 0,46 ml de tri-n-butilfosfina y de 0,26 g (1,84 mmol) de 7-hidroxiisoquinolina en 4 ml de benceno. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución con acetato de etilo, luego con una mezcla 95/5 de acetato de etilo y de etanol para obtener 0,25 g de producto en forma de sólido blanco.

Punto de fusión (°C): 179-181.

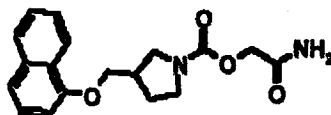
LC-MS: M+H = 358.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 2H).

148  
H8

**Ejemplo 12** (compuesto n°83)

**3-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo**



**12.1. 3-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Se agrega, gota a gota, a una solución de 1,0 g (4,9 mmol) de 3-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (descrito en WO 0066557), 0,95 g (6,4 mmol) de 1-naftalenol y 1,4 g (6,9 mmol) de tri-*n*-butilfosfina en 40 ml de tolueno y 20 ml de tetrahidrofurano, enfriada bajo nitrógeno por medio de un baño de hielo, una solución de 1,74 g (6,9 mmol) de ADDP. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente, y se mantiene la agitación durante 24 horas. Se filtra la mezcla y se enjuaga el precipitado con tolueno. Se evapora a seco. Se recupera el residuo en diclorometano y se lo lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a seco. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con diclorometano, luego con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol, para obtener 0,80 g de producto en forma de aceite

149  
49

incoloro.

#### 12.2. 3-[(1-Naftaleniloxi)metil]pirrolidina

Se agita durante 6 horas una solución de 0,42 g (1,28 mmol) de 3-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincaboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 12.1., en 10 ml de 1,4-dioxano y 6 ml de una solución 2N de ácido clorhídrico acuoso. Se evapora a seco, luego se coevapora 2 veces con tolueno. Se lava el residuo sólido con dietiléter. Se recupera el sólido con diclorometano, y se agrega una solución concentrada de amoníaco hasta alcanzar pH básico. Se filtra sobre cartucho Whatman PTFE y se concentra la fase orgánica para obtener 0,21 g de producto aceitoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

#### 12.3. 3-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincaboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se calienta a 60 °C durante una noche una solución de 0,20 g (0,88 mmol) de 3-[(1-naftaleniloxi)metil]pirrolidina, preparada en la etapa 12.2., y de 0,35 g (1,5 mmol) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, en 6 ml de tolueno. Se evapora a seco y se recupera el residuo por medio de una mezcla de agua, diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se decanta la fase orgánica, se

la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora a seco. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con diclorometano, luego con una mezcla 99/1 de diclorometano y metanol. Se obtienen 0,24 g de producto en forma de aceite, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

12.4. 3-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelven 0,24 g (0,67 mmol) de 3-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 12.3., en 15 ml de una solución de amoníaco 7N (105 mmol) en metanol. Se agita en un tubo tapado a temperatura ambiente durante 3 días. Se evapora a seco y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 97/3, luego 94/6 de diclorometano y metanol. Se tritura el sólido obtenido en dietiléter y se lo filtra, para obtener 0,15 g de producto.

Punto de fusión (°C): 161-163.

LC-MS: M+H = 329.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ (ppm): 8,15 (m,1H), 7,75 (m,1H), 7,50-7,30 (m,4H), 7,10-6,90 (s,2H), 6,80 (m,1H), 4,40 (s,2H), 4,20-4,05 (m,2H), 3,90-3,30 (m,4H), 2,90-2,70 (m,1H), 2,30-2,10 (m,1H), 2,05-1,85 (m,1H).

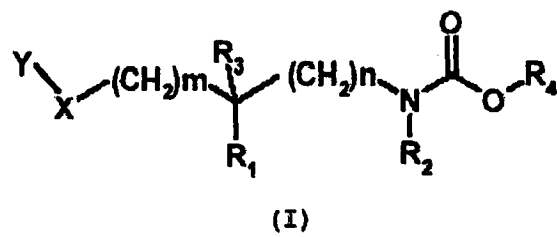
151  
~~87~~

-39-

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

152  
H2

Tabla



| n°  | Y                 | X | m | n | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(o M+H) |
|-----|-------------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|------------------|
| 1.  | 4-clorofenil      | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 147-149          |
| 2.  | 4-clorofenil      | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 128-130          |
| 3.  | 4-clorofenil      | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 108-110          |
| 4.  | 4-clorofenil      | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 116-118          |
| 5.  | 3-clorofenil      | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 114-116          |
| 6.  | 3-clorofenil      | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 90-92            |
| 7.  | 3-clorofenil      | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 114-116          |
| 8.  | 2-clorofenil      | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 128-130          |
| 9.  | 2-clorofenil      | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 128-130          |
| 10. | 2-clorofenil      | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 110-112          |
| 11. | 4-cianofenil      | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 204-206          |
| 12. | 4-cianofenil      | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 173-175          |
| 13. | 4-cianofenil      | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 169-171          |
| 14. | 3-cianofenil      | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 142-143          |
| 15. | 3-cianofenil      | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 129-131          |
| 16. | 3-cianofenil      | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 123-125          |
| 17. | 4-iso-propilfenil | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 95-97            |

153  
H3

| n°  | Y                                | X | m | n | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                    | PF °C<br>(o M+H) |
|-----|----------------------------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|------------------|
| 18. | 4-iso-propilfenil                | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (295)            |
| 19. | 4-iso-propilfenil                | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 103-105          |
| 20. | 3-iso-propilfenil                | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 96-98            |
| 21. | 3-iso-propilfenil                | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (295)            |
| 22. | 3-iso-propilfenil                | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 88-90            |
| 23. | 4-ter-butilfenil                 | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 90-92            |
| 24. | 4-ter-butilfenil                 | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (323)            |
| 25. | 3-ter-butilfenil                 | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (309)            |
| 26. | 3-ter-butilfenil                 | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (323)            |
| 27. | 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (365)            |
| 28. | 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (379)            |
| 29. | 4-(1,1-dimetilfenil metil)fenil  | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (357)            |
| 30. | 4-(1,1-dimetilfenil metil)fenil  | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (371)            |
| 31. | 4-(1,1-dimetilfenil metil)fenil  | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (385)            |
| 32. | 4-fenilfenil                     | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 196-198          |
| 33. | 4-fenilfenil                     | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 187-189          |
| 34. | 4-fenilfenil                     | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 192-194          |
| 35. | 4-(4-clorofenil)fenil            | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 193-195          |
| 36. | 4-(3-clorofenil)fenil            | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 168-170          |

154

| n°  | Y                      | X | m | n | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                    | PF °C<br>(o M+H) |
|-----|------------------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|------------------|
| 37. | 4-(2-clorofenil)fenil  | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 114-116          |
| 38. | 4-(4-metoxifenil)fenil | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 194-196          |
| 39. | 4-(3-metoxifenil)fenil | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (345)            |
| 40. | 4-(2-metoxifenil)fenil | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 127-129          |
| 41. | 3-fenilfenil           | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 126-128          |
| 42. | 3-fenilfenil           | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 110-112          |
| 43. | 3-fenilfenil           | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 127-129          |
| 44. | 3-(4-clorofenil)fenil  | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 137-139          |
| 45. | 3-(3-clorofenil)fenil  | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 90-92            |
| 46. | 3-(2-clorofenil)fenil  | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 55-57            |
| 47. | 3-(4-metoxifenil)fenil | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 168-170          |
| 48. | 3-(3-metoxifenil)fenil | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 86-88            |
| 49. | 2-fenilfenil           | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 92-94            |
| 50. | 2-fenilfenil           | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (329)            |
| 51. | 2-fenilfenil           | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (343)            |
| 52. | 2-(4-clorofenil)fenil  | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 130-132          |
| 53. | 2-(3-clorofenil)fenil  | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | 88-90            |
| 54. | 2-(2-clorofenil)fenil  | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | (349)            |

155  
47

| n°  | Y                        | X               | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(o M+H) |
|-----|--------------------------|-----------------|---|---|---------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------------|------------------|
| 55. | 2-(4-metoxifenil)fenil   | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 74-76            |
| 56. | naftalen-1-il            | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (289)            |
| 57. | naftalen-1-il            | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (303)            |
| 58. | naftalen-1-il            | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 80-82            |
| 59. | naftalen-1-il            | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 90-92            |
| 60. | 4-cloro-naftalen-1-il    | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 142-144          |
| 61. | 4-cloro-naftalen-1-il    | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 108-110          |
| 62. | naftalen-2-il            | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (289)            |
| 63. | naftalen-2-il            | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 158-160          |
| 64. | naftalen-2-il            | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 171-173          |
| 65. | 4-fenoxifenil            | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 158-160          |
| 66. | 4-fenoxifenil            | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 141-143          |
| 67. | 4-fenoxifenil            | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 144-146          |
| 68. | piridin-3-il             | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 135-137          |
| 69. | piridin-3-il             | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 119-121          |
| 70. | piridin-3-il             | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 96-98            |
| 71. | 5-cloroquinolin-8-il     | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 232-234          |
| 72. | 5-cloroquinolin-8-il     | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 183-185          |
| 73. | 5-cloroquinolin-8-il     | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 184-186          |
| 74. | fenil                    | O               | 1 | 0 | H                               | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 90-92            |
| 75. | 4-CF <sub>3</sub> -fenil | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 115-117          |
| 76. | 4-Cl-fenil               | SO <sub>2</sub> | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 164-166          |
| 77. | 4-Cl-fenil               | SO <sub>2</sub> | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 168-170          |

156  
#6

| n°  | Y                                                    | X               | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(o M+H) |
|-----|------------------------------------------------------|-----------------|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|------------------|
| 78. | 3-CF <sub>3</sub> -fenil                             | SO <sub>2</sub> | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 148-150          |
| 79. | 3-CF <sub>3</sub> -fenil                             | SO <sub>2</sub> | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 163-165          |
| 80. | naftalen-1-il                                        | O               | 0 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 111-113          |
| 81. | naftalen-1-il                                        | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 176-178          |
| 82. | naftalen-1-il                                        | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 112-114          |
| 83. | naftalen-1-il                                        | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 161-163          |
| 84. | naftalen-1-il                                        | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 99-101           |
| 85. | 4-(4-F-fenil)fenil                                   | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 117-119          |
| 86. | 4-(4-Cl-fenil)fenil                                  | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 134-136          |
| 87. | 4-(4-CH <sub>3</sub> -fenil)fenil                    | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 121-123          |
| 88. | 4-(4-n-butil-<br>fenil)fenil                         | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 105-107          |
| 89. | 4-(4-CF <sub>3</sub> -fenil)fenil                    | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 141-143          |
| 90. | 4-(4-CH <sub>3</sub> O-<br>fenil)fenil               | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 152-154          |
| 91. | 4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-<br>fenil)fenil | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 145-147          |
| 92. | 4-(4-CF <sub>3</sub> O-<br>fenil)fenil               | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 131-133          |
| 93. | 4-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-<br>fenil)fenil           | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (417)            |
| 94. | 4-(3-Cl,4-F-<br>fenil)fenil                          | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 124-126          |
| 95. | 4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -fenil)fenil                  | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (438)            |

| n°   | Y                                                | X | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(o M+H) |
|------|--------------------------------------------------|---|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|------------------|
| 96.  | 3-(4-F-fenil)fenil                               | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (387)            |
| 97.  | 3-(4-Cl-fenil)fenil                              | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (403)            |
| 98.  | 3-(4-CH <sub>3</sub> -fenil)fenil                | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (383)            |
| 99.  | 3-(4-n-butil-fenil)fenil                         | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (425)            |
| 100. | 3-(4-CF <sub>3</sub> -fenil)fenil                | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (437)            |
| 101. | 3-(4-CH <sub>3</sub> O-fenil)fenil               | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (399)            |
| 102. | 3-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-fenil)fenil | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (413)            |
| 103. | 3-(4-CF <sub>3</sub> O-fenil)fenil               | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (453)            |
| 104. | 3-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-fenil)fenil           | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (417)            |
| 105. | 3-(3-Cl,4-F-fenil)fenil                          | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (421)            |
| 106. | 3-(3,4-Cl <sub>2</sub> -fenil)fenil              | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (438)            |
| 107. | 3-(2,4-Cl <sub>2</sub> -fenil)fenil              | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (438)            |
| 108. | naftalen-1-il                                    | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 137-138          |
| 109. | naftalen-1-il                                    | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 121-122          |
| 110. | naftalen-2-il                                    | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 118-120          |
| 111. | quinolin-8-il                                    | O | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (330)            |
| 112. | fenil                                            | O | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 123-125          |
| 113. | 4-Cl-fenil                                       | O | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 152-154          |

158  
JH

| n°   | Y                          | X               | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(o M+H) |
|------|----------------------------|-----------------|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|------------------|
| 114. | 4-Cl-fenil                 | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 166-168          |
| 115. | 4-Cl-fenil                 | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 130-132          |
| 116. | 4-Cl-fenil                 | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 131-133          |
| 117. | 3-Cl-fenil                 | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 131-133          |
| 118. | 3-Cl-fenil                 | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 94-96            |
| 119. | 3-Cl-fenil                 | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 100-102          |
| 120. | 4-Br-fenil                 | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 163-165          |
| 121. | 4-CH <sub>3</sub> O-fenil  | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 128-130          |
| 122. | 3-CH <sub>3</sub> O-fenil  | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 119-121          |
| 123. | 4-n-propiloxi-fenil        | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 141-143          |
| 124. | 4-CF <sub>3</sub> -fenil   | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 134-136          |
| 125. | 4-CF <sub>3</sub> -fenil   | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 129-131          |
| 126. | 4-CF <sub>3</sub> -fenil   | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 103-105          |
| 127. | 3-CF <sub>3</sub> -fenil   | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 120-121          |
| 128. | 3-CF <sub>3</sub> -fenil   | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 167-169          |
| 129. | 3-CF <sub>3</sub> -fenil   | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 141-143          |
| 130. | 4-CF <sub>3</sub> O-fenil  | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 118-120          |
| 131. | 3-CF <sub>3</sub> O-fenil  | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 132-134          |
| 132. | 4-isopropil-fenil          | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 113-115          |
| 133. | 3-isopropil-fenil          | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 119-121          |
| 134. | 2,3-Cl <sub>2</sub> -fenil | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 160-162          |
| 135. | 2,4-Cl <sub>2</sub> -fenil | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 144-146          |
| 136. | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenil | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 113-115          |
| 137. | naftalen-1-il              | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 135-136          |

159  
47

| n°   | Y                                                | X               | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(o M+H) |
|------|--------------------------------------------------|-----------------|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|------------------|
| 138. | naftalen-1-il                                    | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 151-152          |
| 139. | naftalen-1-il                                    | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 149-151          |
| 140. | naftalen-1-il                                    | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (357)            |
| 141. | naftalen-1-il                                    | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 127-129          |
| 142. | naftalen-1-il                                    | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 154-156          |
| 143. | naftalen-2-il                                    | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 142-144          |
| 144. | naftalen-2-il                                    | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 111-113          |
| 145. | naftalen-2-il                                    | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 105-107          |
| 146. | 4-cloro-naftalen-1-il                            | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 166-168          |
| 147. | 4-cloro-naftalen-1-il                            | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 163-165          |
| 148. | quinolin-7-il                                    | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 137-139          |
| 149. | isoquinolin-7-il                                 | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 162-164          |
| 150. | 4-(4-F-fenil)fenil                               | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 150-152          |
| 151. | 4-(4-Cl-fenil)fenil                              | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 167-169          |
| 152. | 4-(4-CH <sub>3</sub> -fenil)fenil                | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 164-166          |
| 153. | 4-(4-n-butil-fenil)fenil                         | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 171-173          |
| 154. | 4-(4-CF <sub>3</sub> -fenil)fenil                | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 197-199          |
| 155. | 4-(4-CH <sub>3</sub> O-fenil)fenil               | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 172-174          |
| 156. | 4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-fenil)fenil | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 173-175          |
| 157. | 4-(4-CF <sub>3</sub> O-fenil)fenil               | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 152-154          |

| n°   | Y                                      | X | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(o M+H) |
|------|----------------------------------------|---|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|------------------|
| 158. | 4-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-fenil)fenil | O | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 156-158          |
| 159. | 4-(3-Cl,4-F-fenil)fenil                | O | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 132-134          |
| 160. | 4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -fenil)fenil    | O | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 163-165          |
| 161. | 4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -fenil)fenil    | O | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 177-179          |
| 162. | pirimidin-2-il                         | S | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 109-111          |
| 163. | 5-fenil-tiazol-2-il                    | S | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (406)            |
| 164. | benzoxazol-2-il                        | S | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (364)            |
| 165. | fenil                                  | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 136-138          |
| 166. | 4-Cl-fenil                             | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 115-117          |
| 167. | 3-Cl-fenil                             | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 91-93            |
| 168. | 4-Br-fenil                             | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 101-103          |
| 169. | 4-CH <sub>3</sub> O-fenil              | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 108-110          |
| 170. | 3-CH <sub>3</sub> O-fenil              | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (337)            |
| 171. | 4-n-propiloxi-fenil                    | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 121-123          |
| 172. | 4-CF <sub>3</sub> -fenil               | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 112-114          |
| 173. | 3-CF <sub>3</sub> -fenil               | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 94-96            |
| 174. | 4-CF <sub>3</sub> O-fenil              | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 79-81            |
| 175. | 3-CF <sub>3</sub> O-fenil              | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (391)            |
| 176. | 4-isopropil-fenil                      | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 75-77            |
| 177. | 3-isopropil-fenil                      | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (349)            |
| 178. | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenil             | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 103-105          |
| 179. | naftalen-1-il                          | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 134-135          |

| n°   | Y                                   | X | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(o M+H) |
|------|-------------------------------------|---|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|------------------|
| 180. | naftalen-1-il                       | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 108-109          |
| 181. | naftalen-2-il                       | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (357)            |
| 182. | quinolin-7-il                       | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 164-166          |
| 183. | isoquinolin-7-il                    | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 179-181          |
| 184. | 4-fenil-fenil                       | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 124-126          |
| 185. | 4-(4-F-fenil)fenil                  | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 120-122          |
| 186. | 4-(4-Cl-fenil)fenil                 | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 104-106          |
| 187. | 4-(4-CF <sub>3</sub> -fenil)fenil   | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 137-139          |
| 188. | 4-(3-CF <sub>3</sub> -fenil)fenil   | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 98-100           |
| 189. | 4-(4-CH <sub>3</sub> O-fenil)fenil  | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 141-143          |
| 190. | 4-(4-CF <sub>3</sub> O-fenil)fenil  | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 116-118          |
| 191. | 4-(4-iso-propil-fenil)fenil         | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 121-123          |
| 192. | 4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -fenil)fenil | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 112-114          |

Los compuestos de la invención han sido objeto de pruebas farmacológicas que han permitido determinar su efecto inhibidor de la enzima FAAH (*Fatty Acid Amido Hydrolase*).

La actividad inhibidora ha sido puesta en evidencia en una prueba radioenzimática basada en la medición del producto de hidrólisis (etanolamina [1-<sup>3</sup>H]) de anandamida [etanolamina

1-<sup>3</sup>H] por la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 y *Díanal of Pharmacology y Experimented Therapeutics* (1997), 283, 729-734). De esta forma, se extraen cerebros de ratones (menos el cerebelo) y se conservan a -80 °C. Los homogenados membranarios se preparan en forma extemporánea por homogeneización de los tejidos con Polytron en un tampón Tris-HCl 10mM (pH 8,0) que contiene 150 mM NaCl y 1 mM EDTA. Posteriormente, se trata la reacción enzimática por medio de 70 µl de tampón que contiene albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (1 mg/ml). Se agregan en forma sucesiva los compuestos probados en diferentes concentraciones, la anandamida [etanolamina 1-<sup>3</sup>H] (actividad específica de 15-20 Ci/mmol) diluida en 10 µM de anandamida fría y la preparación membranaria (400 µg de tejido congelado por prueba). Después de 15 minutos a 25 °C, la reacción enzimática se detiene por adición de 140 µL de cloroformo/metanol (2:1). La mezcla se agita 10 minutos, luego se centrifuga durante 15 minutos a 3500g. Se procede al recuento de una alícuota (30 µL) de la fase acuosa que contiene la etanolamina [1-<sup>3</sup>H] por centellografía líquida.

En esas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan CI<sub>50</sub> (concentración que inhibe al 50% la actividad enzimática de control de la FAAH) comprendidas entre 0,001 y 1 µM. Por ejemplo, el compuesto n°58 de la tabla presenta una CI<sub>50</sub> de 0,047 µM.

Por lo tanto, surge de esta forma que los compuestos conformes a la invención tienen una actividad inhibidora de la enzima FAAH.

La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención ha sido evaluada en una prueba de analgesia.

De esta forma, la administración intraperitoneal (i.p.) de PBQ (fenilbenzoquinona, 2 mg/kg en una solución de cloruro de sodio al 0,9% que contiene 5% de etanol) en ratones macho OF1 de 25 a 30 g, provoca estiramientos abdominales, en promedio 30 torsiones o contracciones durante el período de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos probados se administran por vía oral en suspensión en Tween 80 al 0,5%, 60 minutos o 120 minutos antes de la administración de PBQ. En esas condiciones, los compuestos más poderosos de la invención reducen en un 35 a 70% el número de estiramientos inducidos por el PBQ, en una gama de dosis comprendida entre 1 y 30 mg/kg. Por ejemplo, el compuesto n° 58 de la tabla reduce en un 51% el número de estiramientos inducidos por el PBQ, en una dosis de 1 mg/kg a las 2 horas.

La enzima FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) cataliza la hidrólisis de los derivados endógenos de amidas y de ésteres de diferentes ácidos grasos tales como la N-araquidonoiletanolamina (anandamida), la N-palmitoiletanolamina, la N-oleoiletanolamina, la oleamida o

el 2-araquidonoilglicerol. Esos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interactuando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vaniloides.

Los compuestos de la invención, bloquean esta vía de degradación y aumentan el porcentaje tisular de esas sustancias endógenas. Estos pueden utilizarse a ese título en la prevención y el tratamiento de las patologías en las cuales están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

Se pueden citar, por ejemplo, citar las enfermedades y las afecciones siguientes:

el dolor, en especial, los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos que incluyen las formas asociadas al virus del herpes y a la diabetes; los dolores agudos o crónicos asociados a las enfermedades inflamatorias: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable;

los dolores agudos o crónicos periféricos;

los vértigos; los vómitos; las náuseas, en particular aquellas que son consecuencia de una quimioterapia;

los trastornos del comportamiento alimenticio, en particular las anorexias y caquexias de diversas naturalezas;

las patologías neurológicas y psiquiátricas: temblores, disquinesias, distonías, espasticidad, comportamientos

165  
~~168~~

-53-

compulsivos y obsesivos, síndrome de Tourette, cualquier forma de depresión y de ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis; las enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones relacionadas con la isquemia cerebral y con los traumatismos de cráneo y de médula;

la epilepsia;

los trastornos del sueño que incluyen las apneas del sueño; las enfermedades cardiovasculares, en particular, la hipertensión, las arritmias cardíacas, la arterioesclerosis, la crisis cardíaca, las isquemias cardíacas;

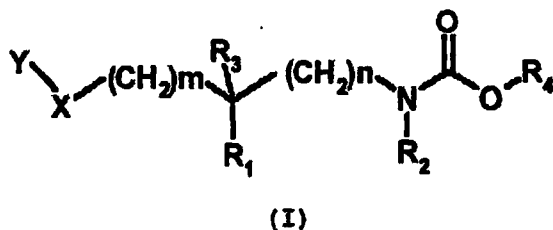
la isquemia renal;

los cánceres: los tumores benignos de piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, medulo-epiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependinomas, oligodendrogliomas, tumor de plexo, neuroepiteliomas, tumor de epífisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas);

los desórdenes del sistema inmunitario, en especial las enfermedades autoinmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o de las conectividades, síndrome de Sjögrens, espondiloartritis anquilosante, espondiloartritis indiferenciada, enfermedad de Behcet,

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la cual:

m representa 0, 1, 2 ó 3;

n representa 0, 1, 2 ó 3;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo SO o SO<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C<sub>1-3</sub>, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un grupo -(CH<sub>2</sub>)p-, donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que, n + p, sea un número entero que vaya de 2 a 5;

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxilo o metilo;

R<sub>4</sub> representa un grupo de fórmula general CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub> en la cual:

R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C<sub>1-6</sub> y

R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-

piridazinilo;

el o los grupos  $Y_3$  pueden ser substituidos por uno o varios grupos  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí;

$R_7$  y  $R_8$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- $C_{1-6}$ , o forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, piperazina, eventualmente substituido por un grupo alquilo- $C_{1-3}$  o bencilo;

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la revendication 1, **caracterizado** porque:

Y representa:

un grupo  $Y_1$  elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo; el grupo  $Y_1$  está substituido, eventualmente, por uno o varios substituyentes  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo  $Y_3$ ;

$Y_2$  representa un átomo de halógeno, más particularmente, un cloro, un flúor o un bromo, un grupo ciano, alquilo- $C_{1-8}$ , alcoxi- $C_{1-8}$ , fluoroalquilo- $C_{1-8}$ , fluoroalcoxi- $C_{1-8}$ , feniloxi, fenilalquilenos- $C_1-C_8$ ;

$Y_3$  representa un grupo fenilo;  $Y_3$  puede ser substituido

por uno o varios grupos  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí;

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque:

Y representa:

un grupo  $Y_1$  elegido, especialmente, entre un fenilo o un naftilo; el grupo  $Y_1$  está eventualmente substituido por uno o varios substituyentes  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo  $Y_3$ ;

$Y_2$  representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, alquilo- $C_{1-8}$ , alcoxi- $C_{1-8}$ , fluoroalquilo- $C_{1-8}$ , fluoroalcoxi- $C_{1-8}$ , feniloxi, fenilalquilenos- $C_1-C_8$ ;

$Y_3$  representa un grupo fenilo;  $Y_3$  puede ser substituido por uno o varios grupos  $Y_2$  idénticos o diferentes entre sí;

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque:

m representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

n representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

$R_1$  y  $R_2$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- $C_{1-3}$ , o  $R_1$  y  $R_2$

169  
169

forman juntos un grupo  $-(CH_2)_p-$ , donde  $p$  representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que  $n + p$  sea un número entero que vaya de 2 a 5;

con la condición de que cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- $C_{1-3}$ , entonces  $m + n > 1$ ;

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

5. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque:

$m$  representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

$n$  representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

$R_1$  y  $R_2$  forman juntos un grupo  $-(CH_2)_p-$ , donde  $p$  representa un número entero que va de 1 a 4 de forma tal que  $n + p$  sea igual a 4;

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

6. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque  $X$  representa un átomo de oxígeno;

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

7. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno;

120  
170

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

8. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente en:

carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetil {2-[(4-clorofenil)-oxi]etil}

carbamato de 2-amino-2-oxoetil {2-[(4-cianofenil)-oxi]etil}

carbamato de 2-amino-2-oxoetil [4-(1-naftaleniloxi)butil]

1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetil 4-[(4'-fluoro-4-bifenil)-oxi]

1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetil 4-{[(4-bromofenil)-oxi]-metil}

1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetil 4-{[(4'-trifluoro-metil)-4-bifenil)-oxi]metil}

1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetil 4-[(1-naftaleniloxi)metil]

1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetil 4-[(7-quinoliniloxi)metil]

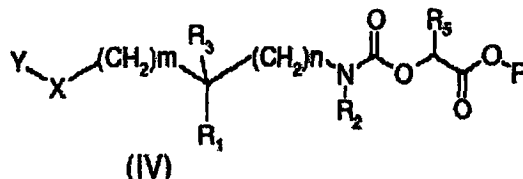
1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetil 4-{2-[(4-bromofenil)-oxi]etil}

1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetil 4-{2-[(4'-cloro-4-bifenil)-oxi]etil}

1-piperidincarbamato de 2-amino-2-oxoetil 4-[2-(7-isoquinoliniloxi)etil]

1-pirrolidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetil 3-[(1-naftalaleniloxi)-metil]

- 131  
131
9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende la etapa que consiste en transformar un compuesto de fórmula (IV),



en la cual: Y, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, m y n son tal como se los ha definido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y R representa un grupo metilo o etilo,

por aminolisis por medio de una amina de fórmula R<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>, donde R<sub>6</sub> es tal como se ha definido en la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

10. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y, eventualmente, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.
12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una patología en la cual están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos, los vértigos, los vómitos, las náuseas, los trastornos del comportamiento alimenticio, las patologías neurológicas y psiquiátricas, las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, la epilepsia, los trastornos del sueño, las enfermedades cardiovasculares, la isquemia renal, los cánceres, los desórdenes del sistema inmunitario, las enfermedades alérgicas, las enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, las enfermedades inflamatorias, la osteoporosis, las afecciones oculares, las afecciones pulmonares, las enfermedades gastrointestinales o la incontinencia urinaria.

173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-067770- -00003-0000

Fecha: 2008-06-13 17:34:06 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 45,874  
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 2678328  | 09/06/2008 | 89,445,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO                           | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|--------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES | 103,000.00     |
|                                            | TOTAL :                       | \$ 103,000.00  |

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

060 14775-841-019-4