



No. 06-083419- -00005-0000

Fecha: 2008-05-29 16:56:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 31

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SANOFI-AVENTIS Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia Dirección: 174 Avenue de France, Paris 75013, Francia Domicilio: Paris, Francia Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>06.083.419</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo Capítulo Descriptivo en cual se ha corregido la página 9 de la Traducción al español ya que por un error tipográfico se coloco la palabra ETILENO debiendo ser ETENILENO , por lo tanto solicito a Su Despacho tener en cuenta esta ultima descripción presentada para continuar con el tramite de la presente Solicitud de patente.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-42.098</u> Fecha: <u>27 de mayo de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

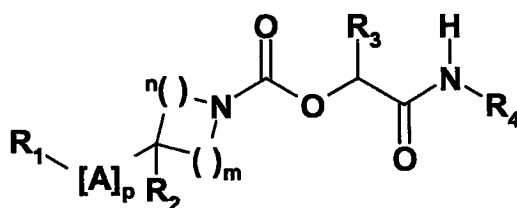
DERIVADOS DE ARIL Y DE HETEROARIL-PIPERIDINCARBOXILATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

La invención tiene por objeto los derivados de aril y heteroaril-piperidincarboxilatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

- 5 Se conocen derivados de fenilalquilcarbamatos, de dioxan-2-alquilcarbamatos y del tipo ariloxialquilcarbamatos, descritos respectivamente en los documentos FR2850377 A, WO2004/020430 A2 y PCT/FR2005/00028, inhibidores de la enzima FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

- 10 Todavía existe una necesidad de encontrar y desarrollar productos inhibidores de la enzima FAAH. Los compuestos de la invención responden a este objetivo.

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



(I)

- 15 en la que:

m y n representan números enteros que van de 1 a 3 de forma que m + n sea un número entero que va de 2 a 5;

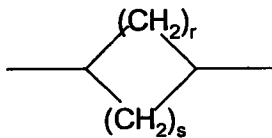
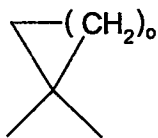
p representa un número entero que va de 1 a 7;

A representa un enlace sencillo o se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

- 20 X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃;

Y representa bien un grupo alquilenos-C₂ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃; bien un grupo alquilenos-C₂;

- 25 Z representa un grupo de fórmula:



o representa un número entero que va de 1 a 5;

r y s representan números enteros y se definen de forma que r+s sea un número que va de 1 a 5;

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

87
88

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o
5 cicloalquilo- C_{3-7} -alquilo- C_{1-3} .

R_5 representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo, piracinilo, triacinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo,
10 ftalacinilo, cinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, benzotienilo, dihydrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo o
15 isotiazolopiridinilo;

R_6 representa un átomo de halógeno o grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , NR_8R_9 , NR_8COR_9 , $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, COR_8 , CO_2R_8 , $CONR_8R_9$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$, $-O-(alquilen-C_{1-3})-O$ o un ciclo elegido entre los ciclos azetidina, pirrolidina, piperidina,
20 morfolina, tiomorfolina, azepina, piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-6} o bencilo;

R_7 representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo o piracinilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_7 con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro;

25 R_8 y R_9 representan de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} .

En el marco de la invención, los compuestos de fórmula general (I) pueden por lo tanto comprender varios grupos A idénticos o diferentes entre sí.

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

m y n representan números enteros iguales a 1 ó 2 de forma que $m + n$ sea un número entero que va de 2 a 4;

p representa un número igual que va de 1 a 3;

A representa un enlace sencillo, un grupo metileno o alquinileno- C_2 ;

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

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

88
86

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₃;

5 R₅ representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, naftalenilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo, indolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o pirrolopiridinilo;

10 R₆ representa un átomo de halógeno, más particularmente bromo, cloro o flúor, o un grupo ciano, alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo, butilo o isobutilo, cicloalquilo-C₃₋₇, más particularmente ciclopentilo, alcoxi-C₁₋₆, más particularmente metoxi o etoxi, fluoroalquilo-C₁₋₆, más particularmente trifluorometilo, o un ciclo pirrolidina o piperidina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente isopropilo;

15 R₇ representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R₆ idénticos o diferentes el uno del otro.

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

m y n representan números enteros iguales a 1 ó 2 de forma que m + n sea un número entero que va de 2 a 4;

20 p representa un número entero que va de 1 a 3;

A representa un enlace sencillo, un grupo metileno o alquilenilo-C₂;

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

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

25 R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₃;

R₅ representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, isoxazolilo, naftalenilo o isoquinolinilo;

30 R₆ representa un átomo de halógeno, más particularmente bromo, cloro o flúor, o un grupo ciano, alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo, butilo o isobutilo, cicloalquilo-C₃₋₇, más particularmente ciclopentilo, alcoxi-C₁₋₆, más particularmente metoxi o etoxi, fluoroalquilo-C₁₋₆, más particularmente trifluorometilo, o un ciclo pirrolidina o piperidina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente isopropilo;

35 R₇ representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R₆ idénticos o diferentes el uno del otro.

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

m, n, p, A y R₁ son tales como se han definido en el primer subgrupo definido anteriormente;

5 R₃ representa un átomo de hidrógeno;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo.

Entre los compuestos de los subgrupos definidos anteriormente, se pueden citar los compuestos siguientes:

10 - 4-{5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-(4'-clorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-(4'-etoxibifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-

15 oxoetilo

- 4-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[(6-ciclopentilpiridin-2-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[2-(3-clorofenil)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

20

- 4-[2-(4-clorofenil)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-(2-bifenil-3-iletil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[2-(1-naftil)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

25

- 4-[2-(2-naftil)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[2-(6-ciclopentilpiridin-2-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[2-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-

oxoetilo

- 4-(2-isoquinolin-1-iletil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

30

- 4-[3-(3-clorofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[3-(4-clorofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-

oxoetilo

- 4-[3-[4-(trifluorometil)fenil]propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-

35

oxoetilo

- 4-[3-(3-cianofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 4-(3-bifenil-2-ilpropil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



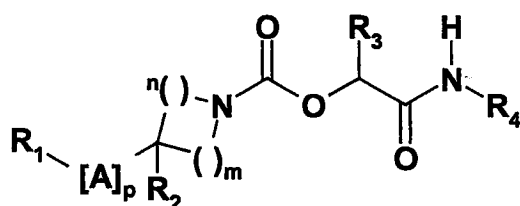
- 5
- 4-(3-bifenil-3-ilpropil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-[3-(1-naftil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-[3-(2-naftil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-[3-(1,3-tiazol-2-il)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-[(3-clorofenil)etnil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-[(4-clorofenil)etnil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-(bifenil-3-iletinil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-(1-naftiletinil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-(2-naftiletinil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

10

 - 4-(3-bifenil-2-ilprop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
 - 4-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), una subfamilia de compuestos está constituida por compuestos que responden a la fórmula general (I'):

15



(I')

en la que

20 m y n representan números enteros que van de 1 a 3 de forma que m + n sea un número entero que va de 2 a 5;

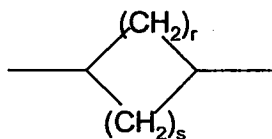
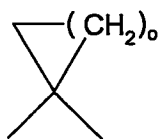
p representa un número entero que va de 1 a 7;

A representa un enlace sencillo o se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃;

25 Y representa bien un grupo alquenileno-C₂ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃; bien un grupo alquinileno-C₂;

Z representa un grupo de fórmula:



o representa un número entero que va de 1 a 5;

30 r y s representan números enteros y se definen de forma que r+s sea un número

94
89

que va de 1 a 5;

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

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquilo- C_{1-3} .

10 R_5 representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo, piracinilo, triacinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, cinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, 15 benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazopiridinilo, tiazopiridinilo, pirazopiridinilo, isoxazopiridinilo o isotiazopiridinilo;

20 R_6 representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , NR_8R_9 , NR_8COR_9 , $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, COR_8 , CO_2R_8 , $CONR_8R_9$, SO_2R_8 , $SO_2NR_8R_9$ o $-O-$ (alquilen- C_{1-3})-O;

25 R_7 representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo o piracinilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_7 con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro;

R_8 y R_9 representan de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , o forman con el o los átomos que los contienen un ciclo elegido entre un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina o piperacina, sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-6} o bencilo.

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

m y n representan números enteros iguales a 1 ó 2 de forma que $m + n$ sea un número entero que va de 2 a 4;

p representa un número entero igual a 1 ó 2;

35 A representa un enlace sencillo o un grupo metileno;

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

92
95

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o
5 cicloalquilo- C_{3-7} -alquilo- C_{1-3} .

R_5 representa un grupo elegido entre fenilo, imidazolilo, naftalenilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo, indolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo o pirrolopiridinilo;

R_6 representa un átomo de halógeno, más particularmente bromo, cloro o flúor, o
10 un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo o butilo, alcoxi- C_{1-6} , más particularmente metoxi o etoxi, fluoroalquilo- C_{1-6} , más particularmente trifluorometilo;

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

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

m , n , p , A y R_1 son tales como se han definido en el primer subgrupo definido anteriormente;

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente
20 metilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I'), se pueden citar los compuestos siguientes:

- 4-fenilpiperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
- 4-fenilpiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 25 - 4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
- 4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 30 - 4-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 4-(4'-clorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 4-hidrox-4-(4'-metilbifenil-4-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 4-(4'-butilbifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 4-hidrox-4-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 35 - 4-hidrox-4-[4'-(metiloxi)bifenil-4-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- 4-[4'-(etilo) bifenil-4-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 4-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 5 - 4-[3'-fluoro-4'-(metilo) bifenil-4-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 4-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 10 - 4-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 4-(1H-indol-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
- 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-
- 15 oxoetilo;
- 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 4-(1H-bencimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 4-[(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 3-(2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
- 20 - 4-[2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
- 4-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 4-[2-(1H-indol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 25 - 4-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
- 4-[2-(1H-bencimidazol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 4-[2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo.

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

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

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, aunque las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) también forman parte de la invención.

94
92

enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

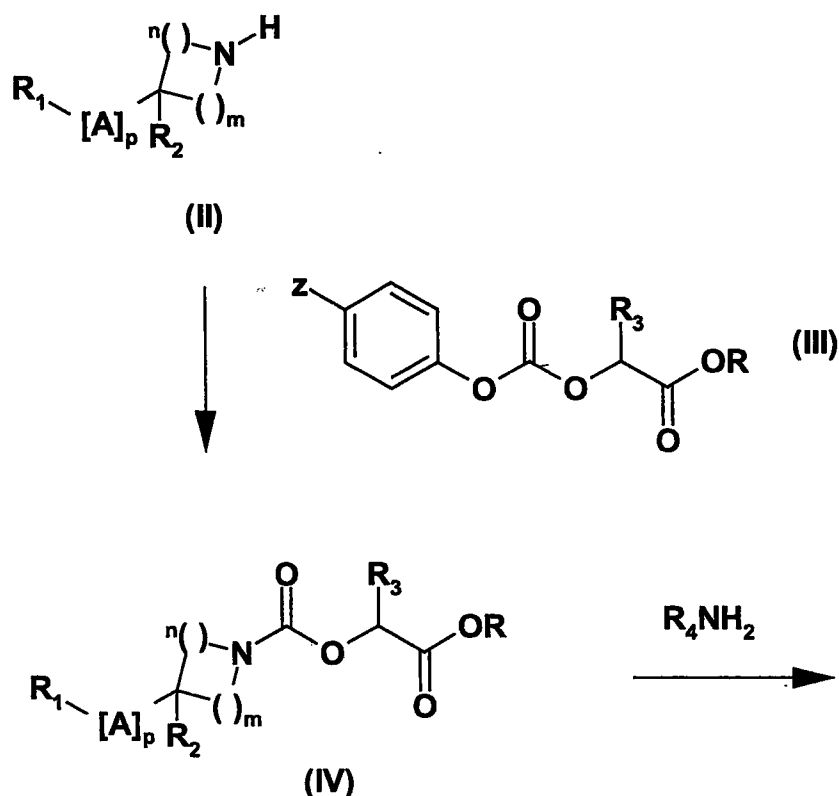
5 Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, aunque las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) también forman parte de la invención.

10 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la invención, se entiende por:

- 15 - C_{t-z} donde t y z pueden tener los valores de 1 a 7, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo, C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo- C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 20 tercbutilo, pentilo o hexilo;
- 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 metileno, etenileno, 1-metiletenileno o propileno;
- 25 - cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo- C_{3-7} representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;
- alquenileno, un grupo alifático de 2 carbonos, insaturado divalente, más particularmente etileno;
- 30 - alquinileno- C_2 , un grupo $-C\equiv C-$;
- 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 que uno o varios átomos de hidrógeno 35 han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- fluoroalcoxi, un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno

Esquema



Los compuestos de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula general (II), en la que R_1 , A, R_2 , p, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I), con un carbonato de fórmula general (III), en la que Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo, en un disolvente tal como tolueno, dicloroetano o acetonitrilo, o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C. Los carbamato-ésteres de fórmula general (IV) obtenidos de esta manera se transforman en compuestos de fórmula general (I), por aminólisis mediante una amina de fórmula general R_4NH_2 en la que R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general (I). La reacción de aminólisis puede realizarse en un disolvente tal como metanol o etanol, o en una mezcla de disolventes tales como metanol y tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula general (I) o (IV), en la que R₁ representa un grupo de tipo arilo-arilo, arilo-heteroarilo, heteroarilo-arilo o heteroarilo-heteroarilo, también pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula general (I) o (IV) correspondientes, para las que R₅ está sustituido con un átomo de cloro, bromo, yodo o con un grupo triflato en la posición en la que el grupo R₇ debe introducirse, con un derivado del ácido aril o heteroaril-borónico siguiendo las condiciones de reacción de Suzuki (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) o con un derivado de aril o heteroaril-alquilestannano siguiendo las condiciones de reacción de Stille (Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524).

96
94

Los carbonatos de fórmula general (III) pueden prepararse según cualquier método descrito en la bibliografía, por ejemplo, por reacción de un alcohol de fórmula general $\text{HOCHR}_3\text{COOR}$ en la que R representa un grupo metilo o etilo con cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina.

- 5 Los compuestos de fórmula general (II), así como las aminas de fórmula general R_4NH_2 , cuando su modo de preparación no esté descrito, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía o pueden prepararse según diferentes métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la técnica.

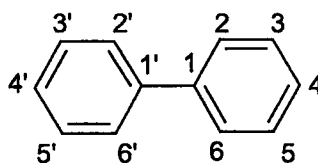
- 10 Los compuestos de fórmula general (IV) en la que R_1 , A, R_2 , R_3 , p, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo son nuevos y también forman parte de la invención. Son útiles como intermedios de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

- 15 Los ejemplos que aparecen a continuación ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la invención. Los microanálisis, los espectros de I.R. y de R.M.N. y/o los análisis por LC-MS (Cromatografía Líquida acoplada con Espectrometría de Masas) confirman las estructuras y las purzas de los compuestos obtenidos.

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

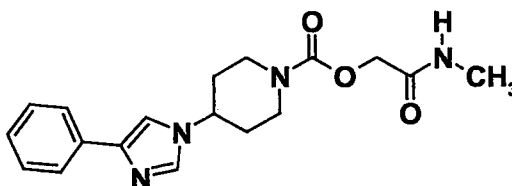
- 20 Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la primera columna de la tabla siguiente.

La nomenclatura UICPA (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada - IUPAC en inglés) se ha utilizado 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°14)

- 25 **4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



1.1. 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Con agitación, se añaden gota a gota 1,4 ml (17,9 mmoles) de cloruro de

97
95

metanosulfonilo a una disolución de 3,0 g (14,9 mmoles) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 2,2 ml (17,9 mmoles) de trietilamina en 60 ml de diclorometano enfriada en un baño de hielo. Se mantiene la agitación durante una hora a 0°C y después 4 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con 100 ml de diclorometano y se lava sucesivamente con 100 ml de una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se tritura el resto en una mezcla 50/50 de ciclohexano y dietiléter para obtener 3,7 g de producto en forma de un sólido blanco.

10 1.2. 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión de 1,1 g (27,9 mmoles) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite) en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida enfriada en un baño de hielo, se añade gota a gota una disolución de 4,0 g (27,9 mmoles) de 4-fenilimidazol en 40 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se agita una hora a temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 2,6 g (9,3 mmoles) de 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.1., en disolución en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida. A continuación se calienta a 80°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye con 150 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo. Se decanta y se extrae dos veces la fase acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas dos veces con 100 ml de agua y con 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol para obtener 1,0 g de producto en forma de aceite amarillo.

1.3. 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidina

25 Se añaden gota a gota 5,6 ml (76,3 mmoles) de ácido trifluoroacético a una disolución de 1,0 g (3,05 mmoles) de 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.2., en 60 ml de diclorometano enfriada en un baño de hielo. Se agita una hora a temperatura ambiente y se evapora a sequedad. Se recoge el resto en 25 ml de agua y se añaden 2 ml de una disolución acuosa al 30% de hidróxido de sodio. Se agita durante 30 minutos y se extrae cuatro veces con 80 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad para obtener 0,7 g de producto en forma de aceite amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

1.4. 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

35 Se calienta a 60°C durante una noche, una disolución de 1,0 g (4,4 mmoles) de 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidina preparada según la etapa 1.3. y de 1,18 g (5,2 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxi]acetato de etilo (J. Med. Chem, 1999, 42, 277-290) en 50 ml de

98
98

tolueno. Se evapora a sequedad y se recoge el resto con 80 ml de acetato de etilo y 80 ml de agua. Se decanta y se extrae la fase acuosa tres veces con 80 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 80 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se secan sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol para obtener 0,35 g de producto.

1.5. 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven 0,35 g (0,98 mmoles) de 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo obtenido en la etapa 1.4., en 7 ml de metanol. Se añaden 1,5 ml (3 mmoles) de una disolución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano. Después de 16 horas a temperatura ambiente, se añade 1 ml (2 mmoles) de una disolución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano y se deja reaccionar 6 horas adicionales. Se evapora a sequedad y se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2, 97/3, 96/4 y 95/5 de diclorometano y metanol. Se tritura en dietiléter para obtener 0,20 g de producto en forma de un sólido blanco.

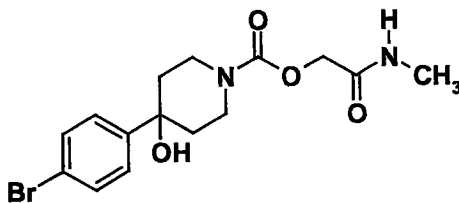
Punto de Fusión (°C): 192-194

LC/MS: M+H = 343

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,75 (d, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,05 (s ancho, 1H); 4,65 (s, 2H); 4,35 (m, 2H); 4,15 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,90 (d, 3H); 2,20 (m, 2H); 2,05-1,85 (m, 2H).

Ejemplo 2 (compuesto N°32)

4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



2.1. 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxietilo

Se calienta a 50°C durante 20 horas una mezcla de 2,24 g (10 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxi]acetato de etilo y 2,56 g (10 mmoles) de 4-(4-bromofenil)-4-piperidinol en disolución en 40 ml de tolueno. Se evapora a sequedad la disolución en baño maria bajo presión reducida. Se obtiene un aceite que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

2.2. 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

El 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxietilo obtenido en la etapa 2.1., se agita durante 3 horas en una disolución de metilamina al 33% en metanol. Se concentra la disolución en baño maria bajo presión reducida. Se purifica el

resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se obtienen 2,6 g de producto en forma de aceite que se solidifica progresivamente.

Punto de fusión (°C): 57-60

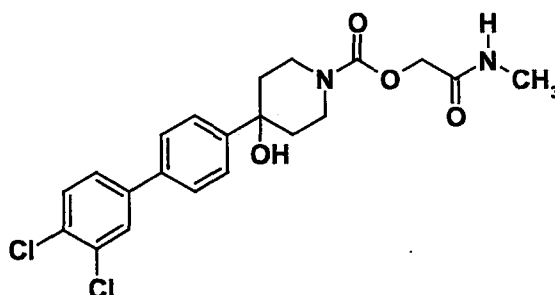
LC-MS: M+H = 371

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7,55 (s ancho, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 5,20 (s, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,60 (d, 3H); 1,90 - 1,50 (m, 4H).

Ejemplo 3 (compuesto N°40)

4-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

10



Se mezcla 0,1 g (0,27 mmoles) de 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo obtenido siguiendo el ejemplo 2, 0,077 g (0,4 mmoles) de ácido 3,4-diclorofenilborónico, 10 mg de tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0), 2 ml de disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio, 0,5 ml de etanol y 4 ml de tolueno previamente desgaseado con nitrógeno. Se calienta a 80°C con agitación durante 20 horas. Se filtra en caliente sobre un cartucho hidrófobo, se lava con tetrahidrofurano (THF) y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía LC-MS sobre fase de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / acetato de etilo / metanol para obtener 0,069 g de producto cristalino.

20

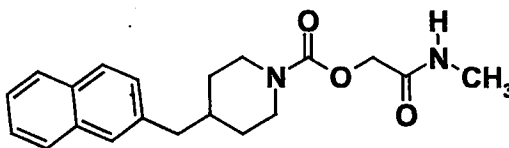
Punto de Fusión (°C): 156-158

LC-MS: M+H = 438

25 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7,95 (s, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,70 (m, 4H); 7,60 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 2,60 (d, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 4 (compuesto N°43)

4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



4.1. 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Bajo atmósfera de argón, se añaden 8,0 ml de una disolución 0,5 N (4 mmoles) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahydrofurano a una disolución de 0,789 g (4 mmoles) de 4-metilidenpiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Tetrahedron Letters 1996, 37(30), 5233-5234) en disolución en 5 ml de tetrahydrofurano. Se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden 0,787 g (3,8 mmoles) de 2-bromonaftaleno en disolución en 9 ml de *N,N*-dimetilformamida, 0,829 g (6,0 mmoles) de carbonato de potasio en disolución en 1 ml de agua y 0,16 g (0,20 mmoles) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano). Se calienta a reflujo durante una noche. Se diluye la mezcla de reacción con 150 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se decanta la fase orgánica y se lava con 25 ml de agua y con 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1, 95/5 y 90/10 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 0,79 g de producto en forma de un líquido viscoso incoloro.

4.2. 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidina

Se disuelven 0,79 g (2,43 mmoles) de 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 4.1., en 10 ml de diclorometano y se añaden 2 ml (25 mmoles) de ácido trifluoroacético. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evapora bajo presión reducida, se añaden 4 ml de 1,2-dicloroetano y se evapora de nuevo. Se recoge el resto en una mezcla de 50 ml de diclorometano y 15 ml de una disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. Se decanta la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con 25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con 15 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en vacío para proporcionar 0,52 g de producto en forma de aceite naranja, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

4.3. 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(etoxi)-2-oxoetilo

Se calienta a 60°C durante una noche, una mezcla de 0,52 g (2,3 mmoles) de 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidina obtenida en la etapa 4.2., y de 0,69 g (3,11 mmoles) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo en 10 ml de tolueno y 5 ml de acetonitrilo. Se evapora en vacío. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10, 85/15 y 80/20 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 0,56 g de

producto en forma de un líquido viscoso incoloro.

4.4. 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven en 3 ml de metanol 0,54 g (1,52 mmoles) de 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(etoxi)-2-oxoetilo obtenido en la etapa 4.3. y se añaden 3 ml (6,0 mmoles) de una disolución de metilamina 2 M en tetrahidrofurano. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente, se añaden 1,5 g de sílice y se evapora. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98,5/1,5 y 97/3 de diclorometano y metanol. Se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo y diisopropiléter para obtener 0,43 g de producto en forma de un sólido blanco.

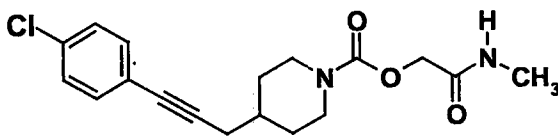
Punto de Fusión (°C): 150-152

LC/MS: M+H 341

RMN-1H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,80 (m, 3H); 7,60 (s, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,10 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,15 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,85-2,75 (m+d, 4H); 1,90-1,70 (m, 3H); 1,35-1,15 (m, 2H).

Ejemplo 5 (compuesto n°107)

4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



5.1. 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 30,4 g (132 mmoles) de 4-(2-hidroxiethyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 150 mL de diclorometano, enfriada a 0°C, se añaden por parte 70,9 g (167 mmoles) de (1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (reactivo de Dess-Martin). Se agita 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 150 mL de una disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₃) y se mantiene la agitación durante 30 minutos adicionales. Se decanta la fase orgánica, se lava con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para obtener 30,1 g (132 mmoles) de producto en forma de aceite incoloro que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

5.2. 4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 139,4 g (531 mmoles) de trifenilfosfina en 440 mL de tolueno, enfriada a -20°C, se añaden 47,6 mL (531 mmoles) de tribromometano y 59,6 g (531 mmoles) de *terc*-butilato de potasio. Se mantiene la agitación a -20°C durante 15 minutos y se añade una disolución de 30,1 g (131 mmoles) de 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato

102
60

de *terc*-butilo, preparado en la etapa 5.1., en 240 mL de tolueno. Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden 300 mL de dietiléter, se filtra el sólido formado y se evapora el filtrado. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano para obtener 32,6 g (85 mmoles) de producto en forma de aceite amarillo.

5.3 4-prop-2-in-1-ilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disuelven 32,6 g (85 mmoles) de 4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 5.2., en 420 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se enfría a -78°C y se añaden gota a gota, con buena agitación, 106 mL de una disolución 1,6 M de *n*-butilitio (170 mmoles) en hexano disuelto en 100 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se mantiene la agitación a -78°C durante 3 horas y a -20°C durante 1 hora. Se enfría a -78°C y se añaden 130 mL de una disolución de ácido clorhídrico 1,25 M en etanol. Se vuelve a calentar a temperatura ambiente durante una hora. Se añade agua y acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano y con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol para obtener 32,4 g (85,2 mmoles) de producto en forma de un aceite incoloro.

5.4. 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disuelven 2,29 g (9,6 mmoles) de 1-cloro-4-yodo-benceno y 1,7 mL (12 mmoles) de trietilamina en 5 mL de tetrahidrofurano. Bajo argón se añaden 0,076 g (0,40 mmoles) de yoduro cuproso y 0,168 g (0,24 mmoles) de complejo de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio y gota a gota, una disolución de 1,78 g (8 mmoles) de 4-prop-2-in-1-ilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 5.3., en 3 mL de tetrahidrofurano. Se mantiene la agitación durante una noche. Se añaden 25 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava sucesivamente con 25 mL de amoniaco al 10%, 25 mL de agua y 25 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 y 90/10 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 2,15 g (6,44 mmoles) de producto en forma de un aceite amarillo.

5.5. 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidina

Se disuelven 2,13 g (6,38 mmoles) de 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la etapa 5.4., en 15 mL de diclorometano. Se añade gota a gota una disolución de 4,9 mL (63,8 mmoles) de ácido trifluoroacético en 5 mL de diclorometano. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente y se evapora a sequedad. Se añaden 25 mL de dicloroetano y se vuelve a evaporar a sequedad. Se

103
101

recoge el resto en una mezcla de 70 mL de acetato de etilo, 10 mL de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y 10 mL de amoníaco al 30%. Se decanta la fase orgánica, se lava 2 veces con 10 mL de agua y con 10 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para obtener 1,39 g (5,94 mmoles) de producto en forma de aceite marrón, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

5.6. 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

Se calienta a 70°C durante 5 horas una disolución de 1,39 g (5,94 mmoles) de 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidina, preparada en la etapa 5.5. y de 1,86 g (8,33 mmoles) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo en 12 mL de tolueno. Se evapora a sequedad y se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10 y 80/20 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,89 g (5,19 mmoles) de producto en forma de un aceite viscoso.

5.7. 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven 0,91 g (2,51 mmoles) de 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo, preparado en la etapa 5.6. en 4 mL de metanol. Se añaden 2,5 mL (25 mmoles) de una disolución de metilamina al 33% en etanol y se deja una noche a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad y se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99,5/0,5, 98/2 y 96/4 de diclorometano y metanol. Se cristaliza en hexano y se seca en vacío para obtener 0,50 g (1,43 mmoles) de producto en forma de polvo blanco.

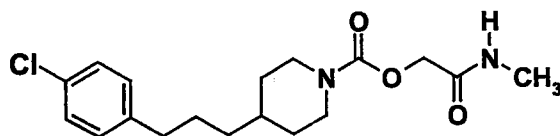
Punto de Fusión (°C): 101-103

LC/MS: M+H = 349

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,20 (m, 4H); 6,30 (m, 1H); 4,50 (s ancho, 2H); 4,10 (d ancho, 2H); 2,75 (m+d, 5H), 2,30 (d, 2H); 1,85-1,60 (m, 3H); 1,35-1,15 (m, 2H).

Ejemplo 6 (compuesto N°83)

4-[3-(4-clorofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



Se disuelven 0,156 g (0,448 mmoles) de 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, preparado siguiendo el ejemplo 5, en 2 mL de etanol. Se añaden 16 mg de dióxido de platino. Se agita en atmósfera de hidrógeno a presión y temperatura ambiente durante 2 horas y a 40°C durante 2 horas más. Se filtra sobre celite y se evapora el filtrado. Se purifica el resto mediante cromatografía HPLC en gel de Nucleosil eluyendo con un gradiente 70/30/0 a 0/80/20 de hexano, acetato de etilo y

104
102

metanol para obtener 0,108 mg (0,306 mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

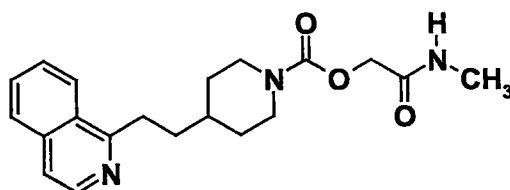
Punto de Fusión (°C): 118-120

LC-MS: M+H = 353

- 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,25 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 6,05 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,10 (d ancho, 2H); 2,90 (d, 3H); 2,80 (t ancho, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,75-1,55 (m, 4H); 1,45 (m, 1H); 1,35-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 7 (compuesto N°74)

4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



- 10 7.1. 4-(yodometil)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 10 g (46,45 mmoles) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo, de 15,84 g (60,38 mmoles) de trifenilfosfina y de 4,74 g (69,67 mmoles) de imidazol en 200 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas fracciones 14,15 g (55,74 mmoles) de yodo (I₂) manteniendo la temperatura del medio de reacción entre 0°C y 5°C. Se mantiene la agitación a 0°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 4 horas.

Se añaden 100 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10 de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 13,70 g (42,13 mmoles) de producto en forma de aceite incoloro.

7.2. 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo

25 A una disolución de 2,202 g (15,38 mmoles) de 1-metilisoquinolina en 150 ml de tetrahidrofurano, enfriada a aproximadamente -70°C, se adicionan gota a gota 10 ml (20 mmoles) de una disolución (2 M) de diisopropilamida de litio (LDA) en una mezcla de tetrahidrofurano y n-hexano. Se mantiene la agitación a -70°C durante 10 minutos y se adiciona lentamente una disolución de 5 g (15,38 mmoles) de 4-(yodometil)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 7.1., en 30 ml de tetrahidrofurano.

30 Después de 30 minutos de agitación a -70°C, se adicionan 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio.

Se deja que alcance la temperatura ambiente, se separa la fase acuosa y se extrae

3 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1 y 98/2 de diclorometano y metanol. Se obtienen 1,80 g (5,29 mmoles) de producto en forma de un aceite amarillo.

7.3. (2-piperidin-4-iletíl)-1-isoquinolina

A una disolución de 1,60 g (4,70 mmoles) de 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 7.2., en 15 ml de 1,4-dioxano, se añaden a temperatura ambiente 3,90 ml (23,50 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico (6 N) en isopropanol. Se lleva la mezcla de reacción a aproximadamente 60°C durante 12 horas.

Se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se recoge el clorhidrato obtenido en 5 ml de agua y se adiciona lentamente, con agitación, una disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio hasta pH 9. Se extrae dos veces la fase acuosa con cloroformo, se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,400 g (1,66 mmoles) de producto en forma de un aceite marrón.

7.4. 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

Se calienta a 70°C durante 18 horas, una disolución de 0,320 g (1,33 mmoles) de (2-piperidin-4-iletíl)-1-isoquinolina, obtenida en la etapa 7.3., y de 0,388 g (1,73 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxi]acetato de etilo en 10 ml de tolueno.

Se deja que alcance la temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y se purifica el resto obtenido de esta manera mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 40/60 de acetato de etilo y ciclohexano. Se obtienen de esta manera 0,390 g (1,05 mmoles) de producto en forma de un aceite viscoso.

7.5. 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución de 0,380 g (1,03 mmoles) de 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo, preparado en la etapa 7.4., en 10 ml de metanol, se añaden 2,60 ml (5,13 mmoles) de una disolución de metilamina (2 M) en tetrahidrofurano. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas.

Después de concentrar bajo presión reducida, se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y metanol. Se obtiene un sólido que se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo y diisopropiléter. Se obtienen de esta manera 0,315 g (0,88 mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

LC-MS: M+H = 356

Punto de Fusión (°C): 126-128

106
104

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,50 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 6,10 (s ancho, 1H); 4,60 (s ancho, 2H); 4,20 (m, 2H); 3,35 (dd, 2H); 2,90 (m+d, 5H); 1,90 (m, 4H); 1,65 (m, 1H); 1,30 (m, 2H).

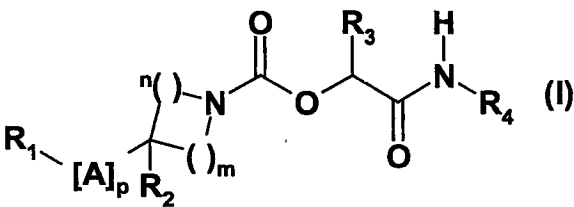
La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En esta tabla:

- todos los compuestos están en forma de base libre,
- n-butilo representa un grupo butilo lineal.

10

Tabla



n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
1.	fenilo	enlace	H	2	2	H	H	160-162
2.	fenilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	76-78
3.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	H	2	2	H	H	(331)
4.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	(345)
5.	5-iso-butil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	98-100
6.	6-iso-butil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	(334)
7.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	(346)
8.	5-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	151-153
9.	6-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	104-106
10.	6-(4-Cl-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	136-138
11.	5-(4-CF ₃ -fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	203-205
12.	6-(4-CF ₃ -fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	128-130
13.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1-metil-pirazol-3-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	160-162
14.	4-fenil-imidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	192-194
15.	5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H	152-154
16.	5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	114-116
17.	5-(4-F-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-	enlace	H	2	2	H	H	158-160

107
105

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
	ilo							
18.	5-(4-F-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	163-165
19.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H	130-130
20.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	123-125
21.	3-(3-CF ₃ -fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	enlace	H	2	2	H	H	133-135
22.	3-(3-CF ₃ -fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	119-121
23.	benzoxazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	137-139
24.	benzotiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H	148-150
25.	benzotiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	120-122
26.	bencimidazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	213-215
27.	bencimidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H	206-208
28.	2-fenil-bencimidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	193-195
29.	benzotriazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	-CH ₃	129-131
30.	5-CF ₃ -benzotriazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H	152-154
31.	indol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H	178-180
32.	4-Br-fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	57-60
33.	4-(4-F-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	212-214
34.	4-(4-Cl-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	223-225
35.	4-(4-CH ₃ -fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	179-181
36.	4-(4-n-butil-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	(425)
37.	4-(4-CF ₃ -fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	191-193
38.	4-(4-CH ₃ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	175-176
39.	4-(4-C ₂ H ₅ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	165-167
40.	4-(3-Cl,4-Cl-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	156-158
41.	4-(3-F,4-CH ₃ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	(417)
42.	4-(3-Cl,4-F-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	-CH ₃	123-125
43.	naftalen-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	150-152
44.	4-fenil-fenilo	CH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	115-117
45.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	(360)

108
208

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
46.	6-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	112-114
47.	indol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	158-159
48.	indolin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	115-116
49.	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	158-159
50.	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	(332)
51.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	(317)
52.	bencimidazol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	(317)
53.	4-fenilimidazol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	124-125
54.	fenilo	(CH ₂) ₂	H	1	2	H	-CH ₃	(291)
55.	4-F-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	150-152
56.	3-Cl-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	86-88
57.	4-Cl-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	150-152
58.	3-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	103-105
59.	4-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	131-133
60.	3-CN-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	(330)
61.	4-CH ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	125-127
62.	4-CH ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	117-119
63.	4-CH ₃ O-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	123-125
64.	4-CH ₃ O-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	122-124
65.	2-fenil-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	(381)
66.	3-fenil-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	113-115
67.	naftalen-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	112-114
68.	naftalen-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	106-108
69.	pirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	160-170
70.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	123-125
71.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	(374)
72.	6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	130-132
73.	tiazol-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	97-99
74.	isoquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	126-128
75.	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(346)
76.	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	112-114

109
209

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
77.	indol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(330)
78.	indolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	92-93
79.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(331)
80.	bencimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	181-182
81.	4-fenilimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	183-184
82.	3-Cl-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	92-94
83.	4-Cl-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	118-120
84.	3-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	106-108
85.	4-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	111-113
86.	3-CN-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	118-120
87.	2-fenil-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	(395)
88.	3-fenil-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	116-118
89.	naftalen-1-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	(369)
90.	naftalen-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	112-114
91.	pirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	105-107
92.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	105-107
93.	tiazol-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	-CH ₃	(326)
94.	3-Cl-fenilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	85-87
95.	4-Cl-fenilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	122-124
96.	3-CF ₃ -fenilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	(369)
97.	4-CF ₃ -fenilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	134-136
98.	3-CN-fenilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	(326)
99.	2-fenil-fenilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	(377)
100.	3-fenil-fenilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	(377)
101.	naftalen-1-ilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	(351)
102.	naftalen-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	(351)
103.	pirimidin-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	(303)
104.	pirimidin-5-ilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	136-138
105.	tiazol-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	-CH ₃	(308)
106.	3-Cl-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	91-93
107.	4-Cl-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	101-103
108.	3-CF ₃ -fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	113-115
109.	4-CF ₃ -fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	112-114

110
108

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
110	3-CN-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	112-114
111	2-fenil-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	99-101
112	3-fenil-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	(391)
113	naftalen-1-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	98-100
114	naftalen-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	99-101
115	pirimidin-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	91-93
116	pirimidin-5-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	113-115
117	tiazol-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	112-114
118	6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	119-121
119	6-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	-CH ₃	(431)

Los compuestos de la invención han sido el objetivo de ensayos farmacológicos que permitan determinar su efecto inhibidor sobre la enzima FAAH (Fatty Acid amido Hydrolase).

La actividad inhibidora se ha puesto de manifiesto en un ensayo radioenzimático basado en la determinación del producto de la hidrólisis (etanolamina [1-³H]) de la anandamida [etanolamina 1-³H] por la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 y *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1997), 283, 729-734). Así, se extirpan cerebros de ratón (menos el cerebelo) y se conservan a -80°C. Los homogenados de membrana se preparan extemporáneamente por homogeneización de los tejidos con un Polytron en un tampón Tris-HCl 10 mM (pH 8,0) que contiene NaCl 150 mM y EDTA 1 mM. La reacción enzimática se realiza a continuación en 70 µl de tampón que contiene albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (1 mg/ml). De forma sucesiva se añaden los compuestos ensayados en diferentes concentraciones, la anandamida [etanolamina 1-³H] (actividad específica 15-20 Ci/mmol) diluida a 10 µM con anandamida fría y la preparación de membrana (400 µg de tejido congelado por ensayo). 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 y se centrifuga durante 15 minutos a 3.500g. Una alícuota (30 µL) de la fase acuosa que contiene la etanolamina [1-³H] se cuenta por centelleo líquido.

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de Cl₅₀ (concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática control de la FAAH) comprendidos entre 0,001 y 1 µM.

Por ejemplo, los compuestos n°39 y 40 de la tabla presentan Cl₅₀ de

respectivamente 0,095 y 0,098 μ M.

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

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

Así, la administración intraperitoneal (i.p.) de PBQ (fenilbenzoquinona, 2 mg/kg en una disolución de cloruro sódico al 0,9% que contiene 5% de etanol) a ratas macho OF1 de 25 a 30 g, provoca estiramientos abdominales, 30 torsiones o contracciones de media durante el periodo de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos ensayados se administran por vía oral (p.o.) o por vía intraperitoneal (i.p.) en suspensión en Tween 80 al 0,5%, 60 minutos ó 120 minutos antes de la administración de PBQ. En estas condiciones, los compuestos más potentes de la invención reducen de 35 a 70% el número de estiramientos inducidos por PBQ, en un intervalo de dosis comprendido entre 1 y 30 mg/kg.

15 Por ejemplo, el compuesto n° 57 de la tabla reduce el 37% y el 74% el número de estiramientos inducidos por PBQ, a la dosis 3 mg/kg p.o., respectivamente a 60 minutos y a 120 minutos.

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

25 Los compuestos de la invención bloquean esta vía de degradación y aumentan la tasa tisular de estas sustancias endógenas. Pueden utilizarse de este modo en la prevención y el tratamiento de las patologías en las están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

Por ejemplo se pueden citar las enfermedades y las afecciones siguientes:

El dolor, principalmente los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos incluyendo las formas asociadas al virus del herpes y a la diabetes; dolores agudos o crónicos asociados a las enfermedades inflamatorias: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable; dolores agudos o crónicos periféricos; vértigos, vómitos, náuseas en particular las que son consecuencia de una quimioterapia;

35 trastornos del comportamiento alimentario en particular anorexias y caquexias de

112
MO

diferentes naturalezas;

patologías neurológicas y psiquiátricas: temblores, disquinesias, distonías, espasticidad, comportamientos compulsivos y obsesivos, síndrome de Tourette, todas las formas de depresión y ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis;

5 enfermedades neuro-degenerativas agudas y crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones ligadas a la ischemia cerebral y a los traumatismos craneales y medulares;

epilepsia;

10 trastornos del sueño incluyendo las apneas del sueño;

enfermedades cardiovasculares en particular hipertensión, arritmias cardiacas, arteriosclerosis, crisis cardiaca, isquemias cardiacas;

ischemia renal;

cánceres: tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de la próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, meduloepiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependiomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuroepiteliomas, tumor de la epífisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas);

20 trastornos del sistema inmunitario, principalmente las enfermedades auto-inmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren espondilartritis anquilosante, espondilartritis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias auto-inmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria;

25 enfermedades alérgicas: hipersensibilidad inmediata o retardada, rinitis o conjuntivitis alérgicas, dermatitis de contacto;

30 enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas: SIDA, meningitis; enfermedades inflamatorias, principalmente las enfermedades articulares: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable; osteoporosis; afecciones oculares: hipertensión ocular, glaucoma;

afecciones pulmonares: enfermedades de las vías respiratorias, broncoespasmos, tos, asma, bronquitis crónica, obstrucción crónica de las vías respiratorias, enfisema;

35 enfermedades gastro-intestinales: síndrome del colon irritable, trastornos inflamatorios intestinales, úlceras, diarreas;

incontinencia urinaria e inflamación vesical.

La utilización de un compuesto de fórmula (I), en forma de base, de sal, de hidrato

113

o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención.

5 La invención también tiene como objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal, o también un hidrato o un solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran aplicación en terapéutica, principalmente en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

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

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

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

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

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

35	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg

W4
112

Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

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

5 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores, perteneciendo dichas dosis también a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

10 La invención según otro de sus aspectos, también se refiere a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, de una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, de un solvato o de un hidrato de dicho compuesto.

15
03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO DE PAGO DE CASA : 00 - 42,098
MAYO 27 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-083419- -00005-0000

Fecha: 2008-05-29 16:56:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 31

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	766113	27/05/2008	47,547,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE NOMINALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CANCELACION AL EXPEDIENTE No. _____

Edo 14775-841-020-2

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-83419

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **582** DE

FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **27 DE FEBRERO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

117 115

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
✓ **EMILIO FERRERO**

ASUNTO Radicación 06-83419
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 430
 Oficio 05556
 Folios 003

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/FR2005/000453
Fecha de Presentación Internacional 25/02/2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 86 a 114 modificado.
Reivindicaciones: Folios 61 a 64 modificado.
Prioridad: Folio 1 FR 0401950 del 26/02/2004.

2. Objeto de la invención

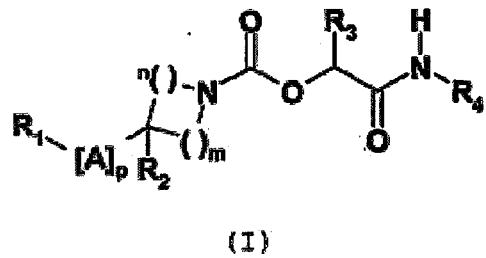
Título: DERIVADOS DE ARIL Y DE HETEROARIL-PIPERIDINCARBOXILATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH.

Objeto: El objeto de la solicitud consiste en nuevos piperidincarboxilatos de fórmula general (I) con actividad inhibitoria de la enzima FAAH, sus procesos de obtención y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado es proveer nuevos compuestos inhibidores de la enzima FAAH que sean útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas el dolor.

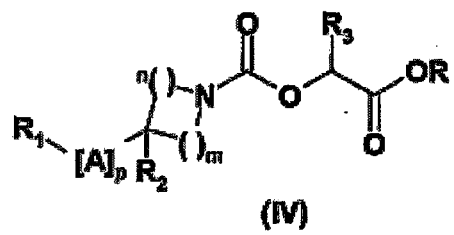
Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona nuevos compuestos derivados de piperidina de fórmula general (I), sus procesos de obtención y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 4 y 8: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicación 5: Un proceso para obtener compuestos de fórmula (I)

Reivindicación 6: Compuestos de fórmula general (IV)



Reivindicación 7: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) como ingrediente activo.

Reivindicaciones 9 y 10: Utilización de los compuestos de fórmula (I).

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 471/04, A61K 31/4523, A61P 25/24.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Los sustituyentes de las fórmulas (I) y (IV) generan una gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción. Los hidratos y solvatos de estos compuestos tampoco están sustentados

Así, por ejemplo, al verificar los sustituyentes [A]_p, R², R³, R⁴, m, n con las modalidades preferidas, solo está soportado de cada uno de ellos lo siguiente:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
[A] _p	Enlace, CH ₂ , (CH ₂) ₂ , (CH ₂) ₃ , C≡C, C≡CCH ₂
R ²	H, OH
R ³ y R ⁴	H, CH ₃
m y n	m=n=2 (formando piperidin-1-carboxilato, excepto en el compuesto del ejemplo 54 donde n=1)

Se requiere que el solicitante limite los compuestos de fórmula (I) y (IV) solicitados acorde con los compuestos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener la actividad mencionada en la descripción.

Es importante resaltar, que si bien el solicitante puede solicitar protección para una generalización de las modalidades preferidas y/o ejemplos, esta generalización debe ser razonable y paralela con el objeto de la invención y con lo que se encuentre sustentado en la descripción.

4. Reivindicaciones relativas a uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 9 y 10 indican el uso de compuestos de fórmula (I), lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable.

5. Conclusión

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
30 ABR. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 1334	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
----------------------------------	--

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	06-83419
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	05557
	Folios	002

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional	<u>PCT/FR2005/000453</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>25/02/2005</u>

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

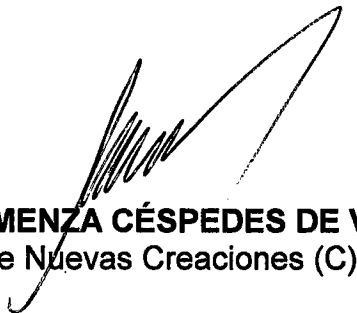
Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente invención, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos, que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

- TARZIA G et al. "*Design, synthesis, and structure-activity relationships of alkylcarbamic acid aryl esters, a new class of fatty acid amide hydrolase inhibitors*".
Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Vol. 46(12)2003:p.2352-2360

Siendo que la publicación referenciada hace parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO 2005/090347 equivalente a la solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dicha publicación por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione la publicación completa, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

EXP 2006 083419

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



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
30 ABR. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 1334

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202077