

Q F



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

POT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-83419

21 **EXPEDIENTE No**

54 **TÍTULO**

DERIVADOS DE ARIL Y DE HETEROARIL-PIPERIDINCARBOXILATOS

SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO INHIBIDORES

DE LA ENZIMA FAAH

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K31/4523 // A61P25/24
C07D471/4

71 **SOLICITANTE**

SANOFI - AVENTIS

DOMICILIO

PARIS 75013, FRANCIA

74 **APODERADO**

EMILIO FERRERO

22 **BOGOTÁ, D C,**

C C 438 019 de Usaquén

23/08/2006

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-083419- -00000-0000
Pac 2005-06-23 17:47:46 Dep 2020 NUECREACIONES 7
Tra 11 PATENTEYS
EVS 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 70

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

26/09/06

SOLICITUD DE

- 1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre SANOFL-AVENTIS sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección 174 Avenue de France Paris 75013 Francia	CC ☐ CE ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____
	Domicilio Paris 75013 Francia	Numero _____	

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 38 11 Fax 211 86 50 E mail <u>clientes@camvp.com</u> Domicilio Bogotá Colombia	CC ☒ CE ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____
		Número <u>438.019</u> T P <u>31.929</u>	

4 INVENTOR (ES) (72)	1 Ahmed ABOUABDELLAH 2 rue des Eglantiers Thiais 94320 Francia	2 Antonio ALMARIO GARCIA 28 avenue Roger Salengro Chatenay Malabry 92290 Francia
	3 Christian HOORNAERT 49 avenue Anstide Brand Antony 92160 Francia	4. Patrick LARDENOIS 18 rue Varengue Bourg La-Reine 92340 Francia
	5. Frank MARGUET 21 rue d Amblainvilliers Verrières le Buisson 91370 Francia	

5	PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/FR2005/000453</u> Fecha <u>25 de febrero de 2005</u> Publicación Internacional No <u>WO 2005/090347 A1</u> Fecha <u>29 de septiembre de 2005</u>
---	---

6	Título (54) DERIVADOS DE ARIL Y DE HETEROARIL-PIPERIDINCARBOXILATOS. SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH
---	--

7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/04</u> <u>A61K 31/4523</u> // <u>A61P 25/24</u>
---	--

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>FR</u>	<u>26 de febrero de 2004</u>	<u>0401950</u>

9	Comprobante de pago No <u>06-60.119</u> Fecha <u>9 de agosto de 2006</u>
---	--

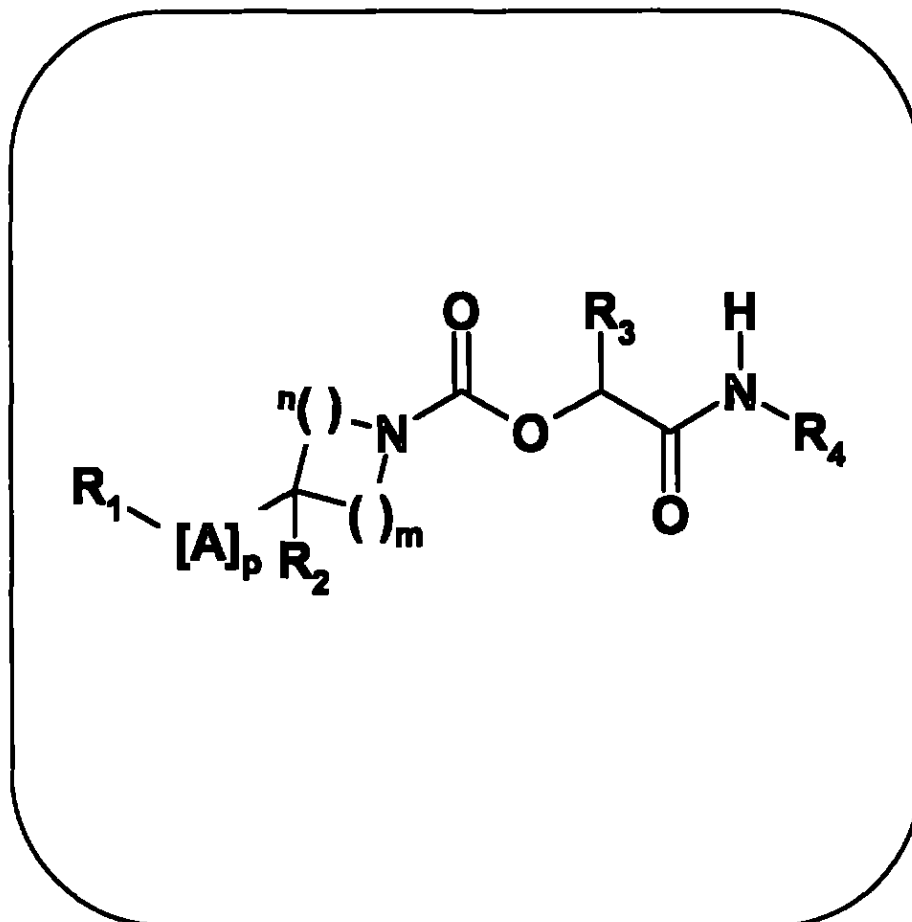
10

Anex s

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de priondad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA


C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ Publicación Internacional WO 2005/090347 A1
- 2 ☒ Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional
- 3 ☒ Extracto de publicación

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 48 N 73-35
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostilla para patentes modelos de utilidad diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales enseñanzas, nombres de dominio lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF ATTORNEY

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

34775
7804

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

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,643 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombremos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929 GONZALO PERDOMO, tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, al primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como una (unos) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso acordándolo por el solo hecho de ejercerla, cuando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confirmo) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, jueces o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio variedades vegetales y denominaciones de origen su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de nombres de uso de unos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad resoluciones cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929 GONZALO PERDOMO, tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the respective order in which the exercise will suffice. The exercise of the first or second or third alternates in their turn shall be at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys-at-law to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative content and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above manners they may substitute this Power of Attorney comprehensive conciliate admin

promuevan. Y para que en todas las causas arriba determinadas, puedan
ratificar este mandato, transcribir con félicia, adscribir los hechos del
proceso, declarar connotar, recibir, renunciar y ratificar los actos de
agentes oficiales.

the facts of the case, declare, accept, receive, renounce and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Oliver and signed this

en/for

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr Markus Jacob

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacob
opposé ci-dessous.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 - République Française

Le présent acte public

2 - a été signé par M. KORNIC

3 - agissant en qualité de NOTAIRE

4 - est revêtu du sceau de la SEULE

ATTESTE

5 - à Paris

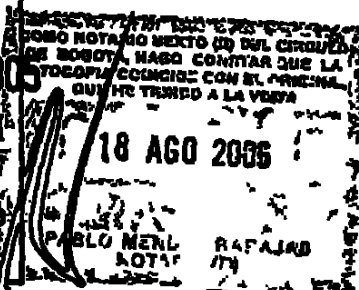
le 21 JUIN 2005

Le Procureur Général près la Cour d'Appel

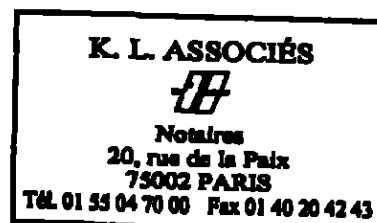
81902/2005

Le

signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



Le Notaire soussigné certifie que la signature qui précède de
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

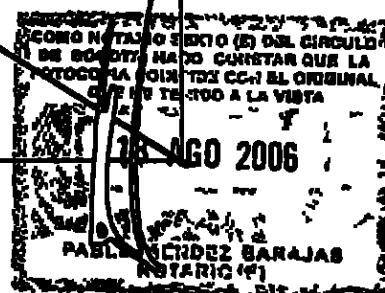
Etabli et signé à Paris

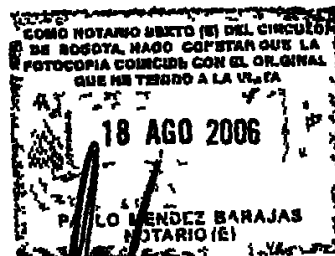
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1	Pays
2	Le présent acte public
3	a été signé par
4	agissant en qualité de
	est revêtu du sceau/cachet de/du
5	Attesté
6	le
7	à
8	par
9	N°
	Sceau/cachet
10	Signature



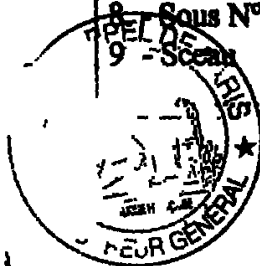


APOGILLE
(Convention de La Haye de 5 Octobre 1961)

- 1 - République Française
- Le présent acte public
- 2 - a été signé par *M^e KORNIE*
- 3 - agissant en qualité de *Notaire*
- 4 - est revêtu du sceau de *Don ESTUDE*

ATTESTE le 21 JUIN 2005

- 5 - à Paris
- 7 - Par le Procureur G^l près la Cour d'Appel
- 8 - Sous N^o *71903*
- 9 - Sceau
- Le *Signature*



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS a favor de EMILIO FERRERO GONZALO PERDOMO LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO 05 057 645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005)

(Firma ilegible)
Dr Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr Markus Jacobi, puesta anteriormente

(Firma ilegible)
L ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notano

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notano suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder

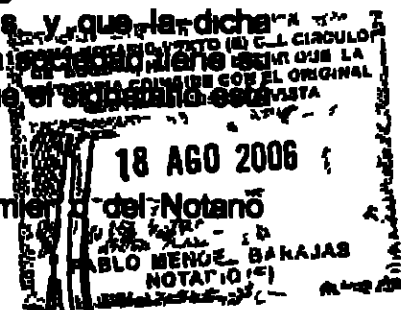
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notano quien examinó los documentos correspondientes y los certifica

Dado y firmado en París, hoy 20 de junio de 2005

El Notano
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLU 1448 671 615
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLU 1448 671 615
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



(ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
 20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

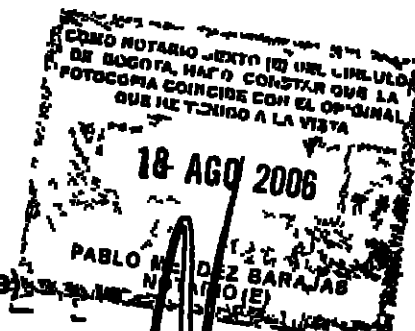
- 1 País Republica Francesa
- El presente Documento Publico
- 2 Fue firmado por el Abogado Koenig
- 3 Quien actua en calidad de NOTARIO
- 4 Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

- 5 En París
- 6 El 21 de junio de 2005
- 7 Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
- 8 Bajo el Numero 81903
- 9 Sello/Estampilla

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma. (ilegible)



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora Maria Eugenia Sanint
 Bogotá 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 171 de 1995
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

[Signature]
 MARIA EUGENIA SANINT
 TP DELEGADA OFICIAL
 RESOLUCION No. 171 de 1995
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1 28

uco
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

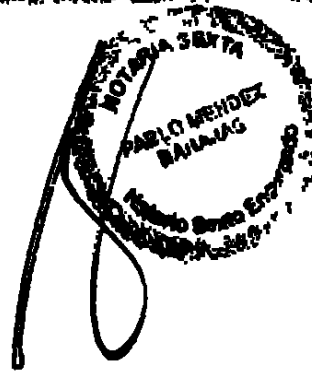
449243
Juan David
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN F DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia San

ES UN AUTENTICO ORIGINAL

12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 AGO 2006

PABLO
NOT

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
29 septembre 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/090347 A1(51) Classification internationale des brevets⁷
C07D 471/04, 401/04, 211/52, 211/36,
417/04 413/04, 401/06 A61K 31/4523(21) Numéro de la demande internationale
PCT/FR2005/060453(22) Date de dépôt international
25 février 2005 (25.02.2005)

(25) Langue de dépôt français

(26) Langue de publication français

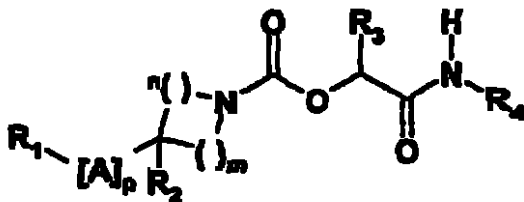
(30) Données relatives à la priorité :
0401950 26 février 2004 (26.02.2004) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US)
SANOFI AVENTIS [FR/FR] 174, avenue de France,
F 75013 Paris (FR)

(72) Inventeurs et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) ABOUAB
DELLAH, Ahmed [FR/FR] 2 rue des Eglantiers,
F-94320 Thiais (FR) ALMARIO GARCIA, Antonio
[ES/FR] 26, avenue Roger Salengro F-92290 Chatenay
Malabry (FR) HOORNAERT Christian [BE/FR] 49,
avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR) LAR
DENOIS, Patrick [FR/FR] 18 rue Vaugues, F-92340
Bourg la-Reine (FR) MARGUET Frank [FR/FR] 21
rue d'Amblainvillers, F-91370 Verrières le Buisson (FR)(74) Mandataire MONAIN, Patrice sanofi-aventis, 174 av-
enue de France, F 75013 Paris (FR)(81) États désignés (sauf indication contraire pour tout titre de
protection nationale disponible) AE, AG AL, AM AT
AU AZ, BA, BB BG BR, BW BY BZ, CA, CH CN CO
CR, CU CZ, DE, DK, DM DZ, EC, EE, EG, ES FI, GB
GD GE, GH, GM HR, HU ID, IL, IN IS, JP KE, KG
KP KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT LU LV MA, MD MG
MK, MN MW MX, MZ, NA NI, NO NZ, OM PG PH
PL, PT RO, RU SC, SD SE, SG SK, SL, SM SY TJ TM
TN TR, TT TZ, UA, UG US, UZ, VC, VN YU ZA, ZM,
ZW(84) États désignés (sauf indication contraire pour tout titre de
protection régionale disponible) ARIPO (BW GH,
GM, KE, LS, MW MZ, NA SD SL, SZ, TZ, UG ZM,
ZW), eurasien (AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM),
européen (AT BE, BG CH, CY CZ, DE, DK, EE, ES FI,
FR, GB GR, HU IE, IS, IT LT LU MC, NL, PL, PT RO
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF BJ CF, CG CI, CM GA GN
GQ, GW ML, MR, NE, SN TD, TG)

Publiée

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions se référer aux Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT(54) Title ARYL AND HETEROARYL-PIPERIDINECARBOXYLATE DERIVATIVES THE PREPARATION AND THE USE
THEREOF IN THE FORM OF FAAH ENZYME INHIBITORS(54) Titre DERIVES D'ARYL- ET D'HETEROARYL-PIPERIDINECARBOXYLATES LEUR PREPARATION ET LEUR AP-
PLICATION COMME INHIBITEURS DE L'ENZYME FAAH

(I)

group R₄ is a hydrogen atom or a C₁₋₆-alkyl C₃₋₇-cycloalkyl C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl group. Said compounds can be embodied
in the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or a solvate and can be used in the form of FAAH enzyme inhibitors.(57) Abrégé Composé répondant à la formule générale (I): Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) dans
laquelle m, n = 1 à 3 et m + n = 2 à 5 p = 1 à 7 A= liaison simple ou X, Y et/ou Z X = méthylène éventuellement substitué; Y =
C₂-alcénylène éventuellement substitué ou C₂alcénylène Z = C₃₋₇-cycloalkyle R₁ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle
R₂ représente un atome d'hydrogène ou de fluor un groupe hydroxyle, C₁₋₆-alcoxy ou NR₄R₄ R₃ représente un atome d'hydrogène
ou un groupe C₁₋₆-alkyle R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-
alkyle à l'état de base, de sel d'addition à un acide d'hydrate ou de solvat. Ces composés sont utilisés comme inhibiteurs de l'enzyme
FAAH

WO 2005/090347 A1

**DERIVES D'ARYL- ET D'HETEROARYL-PIPERIDINECARBOXYLATES,
LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME INHIBITEURS
DE L'ENZYME FAAH**

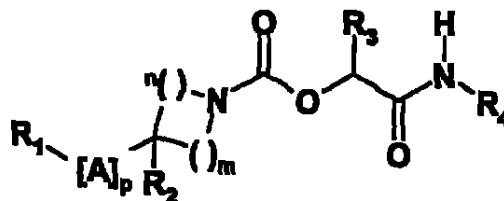
5 L'invention a pour objet des dérivés d'aryl- et d'hétéroaryl-
pipéridinecarboxylates, leur préparation et leur application
en thérapeutique

On connaît déjà des dérivés de phénylalkylcarbamates, de
10 dioxane-2-alkylcarbamates et de type aryloxyalkylcarbamates,
décrits respectivement dans les documents FR2850377 A,
WO2004/020430 A2 et PCT/FR2005/00028, inhibiteurs de l'enzyme
FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase)

Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer
15 des produits inhibiteurs de l'enzyme FAAH Les composés de
l'invention répondent à ce but

Les composés de l'invention répondent à la formule générale
(I)

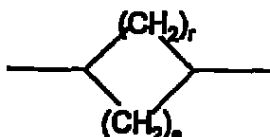
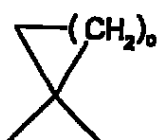
20



(I)

dans laquelle

m et n représentent des nombres entiers allant de 1 à 3 tel
25 que m + n soit un nombre entier allant de 2 à 5 ,
p représente un nombre entier allant de 1 à 7 ,
A représente une liaison simple ou est choisi parmi un ou
plusieurs groupes X, Y et/ou Z ,
X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par
30 un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-
cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène,
Y représente soit un groupe C₂-alcénylène éventuellement
substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle
ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène, soit un groupe C₂-alcynylène ,
35 Z représente un groupe de formule



- o représente un nombre entier allant de 1 à 5 ,
 r et s représentent des nombres entiers et sont définis tels
 que r+s soit un nombre allant de 1 à 5 ,
 R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un
 5 ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ,
 R₂ représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe
 hydroxyle, C₁₋₆-alcoxy ou NR₈R₉ ,
 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle
 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle,
 10 C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle
 R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle,
 pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle,
 pyrrolyle, furanyle, thiènyle, imidazolyle, oxazolyle,
 thiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle,
 15 oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle,
 naphthalènyle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle,
 isoquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, quinazolinyle,
 quinoxalinyle, phthalazinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle,
 benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle,
 20 dihydrobenzothiènyle, indolyle, indolinyle, indazolyle,
 isoindolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle,
 benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle,
 benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle,
 pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènoppyridinyle,
 25 imidazopyridinyle, oxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle,
 pyrazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle,
 isothiazolopyridinyle ,
 R₆ représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro,
 C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₁₋₆-alcoxy, hydroxyle, C₁₋₆-
 30 thioalkyle, C₁₋₆-fluoroalkyle, C₁₋₆-fluoroalcoxy, C₁₋₆-
 fluorothioalkyle, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, COR₈,
 CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-(C₁₋₃-alkylène)-O ou un
 cycle choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine,
 pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine, pipérazine,
 35 ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₆-

- alkyle ou benzyle ,
 R₇ représente un groupe phényle, phényloxy, benzyloxy, naphthalényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou pyrazinyle , le ou les groupes R₇ pouvant être substitués par
 5 un ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre ,
 R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle
- 10 Dans le cadre de l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent donc comporter plusieurs groupes A identiques ou différents entre eux
- Parmi les composés de formule générale (I), un premier sous-
 15 groupe de composés est constitué des composés pour lesquels m et n représentent des nombres entiers égaux à 1 ou 2 tel que m + n soit un nombre entier allant de 2 à 4 ,
 p représente un nombre entier égal allant de 1 à 3 ,
 A représente une liaison simple, un groupe méthylène ou C₂-
 20 alcynylène,
 R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ,
 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle ,
 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ,
 25 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle ,
 R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, imidazolyle, thiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, naphthalényle,
 30 tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, indolyle, indolinyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, benzotriazolyle, pyrrolopyridinyle ,
 R₆ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un
 35 brome, un chlore, un fluor, ou un groupe cyano, C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle, un butyle, un isobutyle, C₃₋₇-cycloalkyle, plus particulièrement un cyclopentyle, C₁₋₆-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy, C₁₋₆-

fluoroalkyle, plus particulièrement un trifluorométhyle, ou un cycle pyrrolidine ou pipéridine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un isopropyle ,

- 5 R₇ représente un groupe phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre

10 Parmi les composés de formule générale (I), un second sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels m et n représentent des nombres entiers égaux à 1 ou 2 tel que m + n soit un nombre entier allant de 2 à 4 ,

p représente un nombre entier allant de 1 à 3 ,

15 A représente une liaison simple, un groupe méthylène ou C₂-alcynylène,

R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle ,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ,

20 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle ,

R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, thiazolyle, isoxazolyle, naphtalényle, isoquinolinyle ,

25 R₆ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un brome, un chlore, un fluor, ou un groupe cyano, C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle, un butyle, un isobutyle, C₃₋₇-cycloalkyle, plus particulièrement un cyclopentyle, C₁₋₆-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle, plus particulièrement un trifluorométhyle, ou un

30 cycle pyrrolidine ou pipéridine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un isopropyle ,

R₇ représente un groupe phényle pouvant être substitué par un

35 ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre

Parmi les composés de formule générale (I), un troisième sous-

groupe de composés est constitué des composés pour lesquels m, n, p, A, R₁ sont tels que définis dans le premier sous-groupe défini ci-dessus ,

R₃ représente un atome d'hydrogène ,

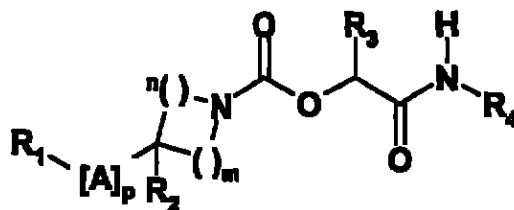
- 5 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle

Parmi les composés des sous-groupes définis ci-dessus, les composés suivants peuvent être cités

- 10 - 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(4'-chlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(4'-éthoxybiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 15 - 4-(3',4'-dichlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(3'-chloro-4'-fluorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 20 - 4-[(6-cyclopentylpyridin-2-yl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[2-(3-chlorophényl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[2-(4-chlorophényl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 25 - 4-{2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl}pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-{2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl}pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 30 - 4-(2-biphényl-3-yléthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[2-(1-naphtyl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[2-(2-naphtyl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 35 - 4-[2-(6-cyclopentylpyridin-2-yl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[2-(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl)éthyl]pipéridine-1-

- carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-(2-isoquinolin-1-yléthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(3-chlorophényl)propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-
 - 5 (méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(4-chlorophényl)propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-[3-(trifluorométhyl)phényl]propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 10 - 4-[3-[4-(trifluorométhyl)phényl]propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(3-cyanophényl)propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(3-biphényl-2-ylpropyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-
 - 15 (méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(3-biphényl-3-ylpropyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(1-naphtyl)propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 20 - 4-[3-(2-naphtyl)propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[(3-chlorophényl)éthynyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-
 - 25 (méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[(4-chlorophényl)éthynyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(biphényl-3-yléthynyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 30 - 4-(1-naphtyléthynyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(2-naphtyléthynyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(3-biphényl-2-ylprop-2-yn-1-yl)pipéridine-1-carboxylate
 - 35 de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[(6-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

Parmi les composés de formule générale (I), une sous-famille de composés est constituée des composés répondant à la formule générale (I')



(I')

dans laquelle

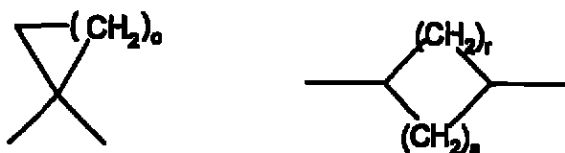
m et n représentent des nombres entiers allant de 1 à 3 tel que m + n soit un nombre entier allant de 2 à 5 ,

10 p représente un nombre entier allant de 1 à 7 ,

A représente une liaison simple ou est choisi parmi un ou plusieurs groupes X, Y et/ou Z ,

15 X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène,

Y représente soit un groupe C₂-alcènylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène, soit un groupe C₂-alcynylène , Z représente un groupe de formule



20 o représente un nombre entier allant de 1 à 5 ,

r et s représentent des nombres entiers et sont définis tels que r+s soit un nombre allant de 1 à 5 ,

R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ,

25 R₂ représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe hydroxyle, C₁₋₆-alcoxy ou NR₈R₉ ,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle

30 R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle,

- pyrrolyle, furanyle, thiènyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, naphthalènyle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle,
- 5 isoquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, phthalazinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle, dihydrobenzothiènyle, indolyle, indolinyle, indazolyle, isoindolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle,
- 10 benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènoppyridinyle, imidazopyridinyle, oxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, pyrazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle,
- 15 isothiazolopyridinyle ,
- R_6 représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, hydroxyle, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -fluoroalkyle, C_{1-6} -fluoroalcoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyle, NR_6R_9 , NR_6COR_9 , $NR_6CO_2R_9$, $NR_6SO_2R_9$, COR_6 , CO_2R_6 , $CONR_6R_9$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_9$,
- 20 ou $-O-(C_{1-3}\text{-alkylène})-O$,
- R_7 représente un groupe phényle, phényloxy, benzyloxy, naphthalènyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou pyrazinyle , le ou les groupes R_7 pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R_6 identiques ou différents l'un de
- 25 l'autre ,
- R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, ou forment avec le ou les atomes qui les portent un cycle choisi parmi un cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine,
- 30 thiomorpholine, azépine, pipérazine éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} -alkyle ou benzyle

Parmi les composés de formule générale (I'), un premier sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels

35 m et n représentent des nombres entiers égaux à 1 ou 2 tel que $m + n$ soit un nombre entier allant de 2 à 4 ,

p représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ,

A représente une liaison simple ou un groupe méthylène,

14
R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe hydroxyle, C₁₋₆-alcoxy ou NR₈R₉ ,

5 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle

R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, imidazolyle, naphtalényle, tétrahydroquinolinyle,

10 tétrahydroisoquinolinyle, indolyle, indolinyle,

benzimidazolyle, benzotriazolyle, pyrrolopyridinyle ,

R₆ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un brome, un chlore, un fluor, ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle, un butyle, C₁₋₆-alcoxy, plus

15 particulièrement un méthoxy ou un éthoxy, C₁₋₆-

fluoroalkyle, plus particulièrement un trifluorométhyle ,

R₇ représente un groupe phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre

20

Parmi les composés de formule générale (I'), un second sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels m, n, p, A, R₁ sont tels que définis dans le premier sous-groupe défini ci-dessus ,

25 R₃ représente un atome d'hydrogène ,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle

Parmi les composés de formule générale (I'), les composés
30 suivants peuvent être cités

- 4-phénylpipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 4-phénylpipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,

35 - 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,

- 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,

- 4-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 5 - 4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-(4'-fluorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-(4'-chlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 10 - 4-hydroxy-4-(4'-méthylbiphényl-4-yl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-(4'-butylbiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 15 - 4-hydroxy-4-[4'-(trifluorométhyl)biphényl-4-yl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-hydroxy-4-[4'-(méthyloxy)biphényl-4-yl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-[4'-(éthyloxy)biphényl-4-yl]-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 20 - 4-(3',4'-dichlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-[3'-fluoro-4'-(méthyloxy)biphényl-4-yl]-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 25 - 4-(3'-chloro-4'-fluorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-(naphthalèn-2-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 30 - 4-(biphényl-4-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ,
- 4-(1H-indol-1-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 35 - 4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,

- 4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 5 - 4-(1H-benzimidazol-1-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 4-[(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 3-(2-phényléthyl)pyrrolidine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 10 - 4-[2-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 4-[2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 15 - 4-[2-(1H-indol-1-yl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 4-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 4-[2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 20 - 4-[2-(1H-benzimidazol-1-yl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ,
- 4-[2-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)éthyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

25

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les

30 mélanges racémiques, font partie de l'invention

35

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des

composés de formule (I) font également partie de l'invention
 Les composés de formule générale (I) peuvent se trouver sous
 forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme
 d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs
 5 molécules d'eau ou avec un solvant De tels hydrates et
 solvats font également partie de l'invention

Dans le cadre de l'invention, on entend par

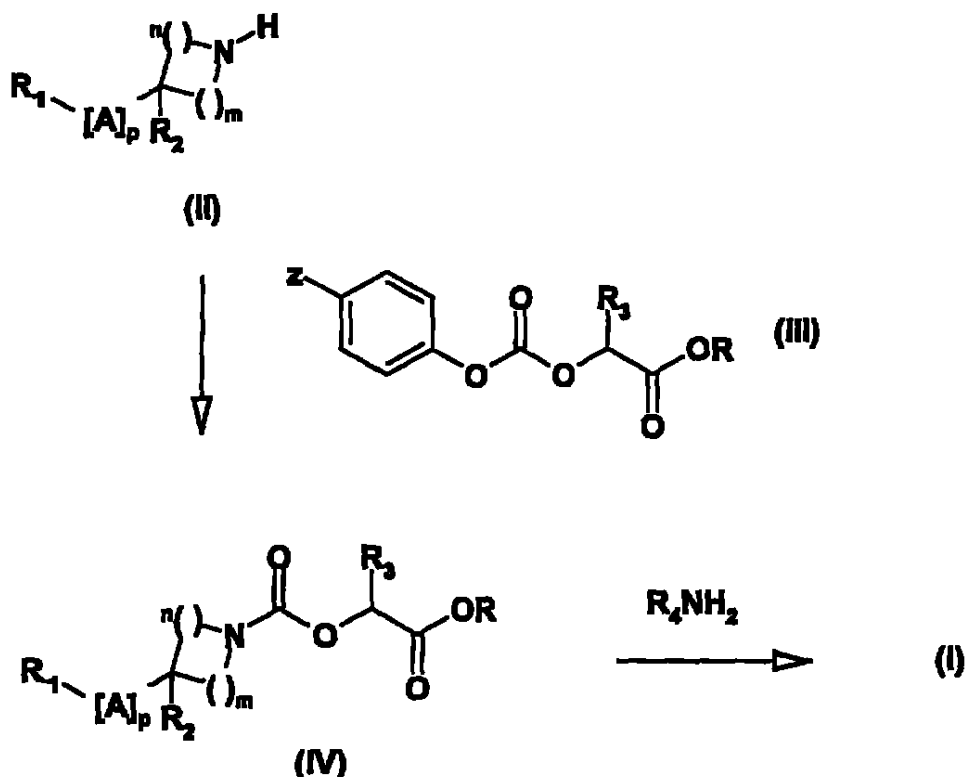
- C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7, une
 10 chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone,
 par exemple C_{1-3} une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3
 atomes de carbone,
- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou
 ramifié, par exemple un groupe C_{1-6} -alkyle représente une
 15 chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou
 ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle,
 isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, hexyle
 alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou
 ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une
 20 chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone,
 linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène,
 éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ,
- cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un
 groupe C_{3-7} -cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique
 25 de 3 à 7 atomes de carbone, plus particulièrement un
 cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle,
 cycloheptyle ,
- alcénylène, un groupe aliphatique à 2 carbones, insaturé
 divalent, plus particulièrement un éthylène ,
- 30 - C_2 -alcynylène, un groupe $-C\equiv C-$,
- alcoxy, un groupe $-O$ -alkyle à chaîne aliphatique saturée,
 linéaire ou ramifiée ,
- thioalkyle, un groupe $-S$ -alkyle à chaîne aliphatique
 saturée, linéaire ou ramifiée ,
- 35 - fluoroalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs
 atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de
 fluor ,
- fluoroalcoxy, un groupe alcoxy dont un ou plusieurs

atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ,

- fluoroalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor
- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon la méthode illustrée par le schéma qui suit

Schéma



Les composés de l'invention peuvent être préparés en faisant réagir une amine de formule générale (II), dans laquelle R_1 , A , R_2 , p , m et n sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un carbonate de formule générale (III), dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement nitro, R_3 est tel que défini dans la formule générale (I) et R représente un groupe méthyle ou éthyle, dans un solvant tel que le toluène, le dichloroéthane, l'acétonitrile, ou un mélange de ces solvants, à une

- température comprise entre 0°C et 80°C Les carbamate-esters de formule générale (IV) ainsi obtenus sont ensuite transformés en composés de formule générale (I) par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R_4NH_2 où
- 5 R_4 est tel que défini dans la formule générale (I) La réaction d'aminolyse peut être réalisée dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, ou un mélange de solvants tels que le méthanol et le tétrahydrofurane
- 10 Les composés de formule générale (I) ou (IV), dans laquelle R_1 représente un groupe de type aryle-aryle, aryle-hétéroaryle, hétéroaryle-aryle ou hétéroaryle-hétéroaryle, peuvent être également préparés par réaction des composés de formule
- 15 générale (I) ou (IV) correspondants, pour lesquels R_3 est substitué par un atome de chlore, de brome, d'iode ou par un groupement triflate dans la position où le groupe R_1 doit être introduit, avec un dérivé d'acide aryl- ou hétéroaryl-boronique suivant les conditions de réaction de Suzuki (Chem Rev 1995, 95, 2457-2483) ou avec un dérivé d'aryl- ou
- 20 d'hétéroaryl-tri-alkylstannane suivant les conditions de réaction de Stille (Angew Chem Int Ed 1986, 25, 504-524)
- Les carbonates de formule générale (III) peuvent être préparés selon toute méthode décrite dans la littérature, par exemple
- 25 par réaction d'un alcool de formule générale $HOCHR_3COOR$ où R représente un groupe méthyle ou éthyle, avec le chloroformate de phényle ou de 4-nitrophényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine
- Les composés de formule générale (II) ainsi que les amines
- 30 de formule générale R_4NH_2 , quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés selon différentes méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier
- 35 Les composés de formule générale (IV), dans laquelle R_1 , A , R_2 , R_3 , p , m et n sont tels que définis dans la formule générale

(I) et R représente un groupe méthyle ou éthyle, sont nouveaux et font également partie de l'invention Ils sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule générale (I)

5

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention Les microanalyses, les spectres I R et R M N et/ou la LC-MS

10

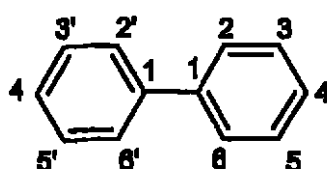
(Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures et les puretés des composés obtenus

PF(°C) représente le point de fusion en degrés Celsius Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau

15

ci-après La nomenclature UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée - IUPAC en anglais) a été utilisée pour la dénomination des composés dans les exemples suivants Par exemple, pour le groupe biphenyle, la numérotation suivante a

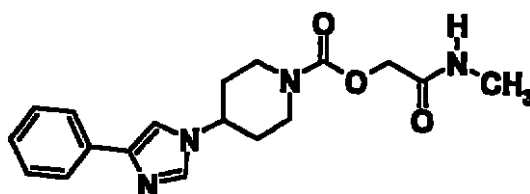
20



Exemple 1 (composé n° 14)

4-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

25



1 1 4-[(méthylsulfonyl)oxy]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

30

Sous agitation, on ajoute goutte à goutte 1,4 ml (17,9 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle à une solution de 3,0 g (14,9 mmol) de 4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 1,1-

diméthyléthyle et de 2,2 ml (17,9 mmoles) de triéthylamine dans 60 ml de dichlorométhane refroidie par un bain de glace. On poursuit l'agitation pendant une heure à 0°C puis 4 heures à température ambiante. On dilue le mélange réactionnel par 100 ml de dichlorométhane et on lave successivement par 100 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, puis par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On triture ensuite le résidu dans un mélange 50/50 de cyclohexane et de diéthyléther pour obtenir 3,7 g de produit sous forme de solide blanc.

1 2 4-(4-phényl-1*H*-imidazol-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

15 A une suspension de 1,1 g (27,9 mmoles) d'hydruure de sodium (suspension à 60% dans l'huile) dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 4,0 g (27,9 mmoles) de 4-phénylimidazole dans 40 ml de *N,N*-diméthylformamide. On agite ensuite une heure à température ambiante puis on refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte 2,6 g (9,3 mmoles) de 4-[(méthylsulfonyl)oxy]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 1 1, en solution dans 20 ml de *N,N*-diméthylformamide. On chauffe ensuite à 80°C pendant 2 heures. On refroidit le mélange réactionnel à température ambiante et on le dilue par 150 ml d'eau et 150 ml d'acétate d'éthyle. On décante et on extrait deux fois la phase aqueuse par 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques par deux fois 100 ml d'eau puis par 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol pour obtenir 1,0 g de produit sous forme d'huile jaune.

35

1 3 4-(4-phényl-1*H*-imidazol-1-yl)pipéridine

On ajoute goutte à goutte 5,6 ml (76,3 mmoles) d'acide trifluoroacétique à une solution de 1,0 g (3,05 mmoles) de 4-

(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu à l'étape 1 2 , dans 60 ml de dichlorométhane refroidie par un bain de glace On agite ensuite une heure à température ambiante et on évapore à sec

5 On reprend le résidu dans 25 ml d'eau et on ajoute 2 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium On agite pendant 30 minutes puis on extrait quatre fois par 80 ml de dichlorométhane On lave ensuite les phases organiques par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche

10 sur sulfate de sodium et on les évapore à sec pour obtenir 0,7 g de produit sous forme d'huile jaune, utilisé tel quel dans l'étape suivante

1 4 4-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de

15 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On chauffe à 60°C pendant une nuit, une solution de 1,0 g (4,4 mmol) de 4-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)pipéridine préparé selon l'étape 1 3 et de 1,18 g (5,2 mmol) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle (J Med Chem, 1999, 42, 277-290) dans 50 ml de toluène On évapore ensuite à sec et on reprend le résidu par 80 ml d'acétate d'éthyle et 80 ml d'eau On décante et on extrait la phase aqueuse par trois fois 80 ml d'acétate d'éthyle On lave ensuite les phases organiques par 80 ml d'une solution aqueuse saturée en

20 chlorure de sodium On les sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol pour obtenir 0,35 g de produit

30 1 5 4-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On dissout 0,35 g (0,98 mmol) de 4-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle obtenu à l'étape 1 4 , dans 7 ml de méthanol On ajoute 1,5 ml (3

35 mmol) d'une solution 2M de méthylamine dans le tétrahydrofurane Après 16 heures à température ambiante, on rajoute 1 ml (2 mmol) d'une solution 2M de méthylamine dans le tétrahydrofurane et on laisse réagir 6 heures

supplémentaires On évapore à sec et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 98/2 puis 97/3, 96/4 et 95/5 de dichlorométhane et de méthanol On triture ensuite dans du diéthyléther pour obtenir

5 0,20 g de produit sous forme de solide blanc

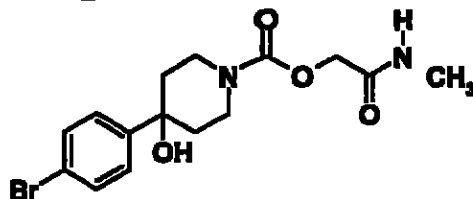
Point de fusion (°C) 192-194

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 large, 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)

Exemple 2 (composé n° 32)

15 4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



2 1 4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxyéthyle

On chauffe à 50°C pendant 20 heures un mélange de 2,24 g (10 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle et 2,56 g (10 mmoles) de 4-(4-bromophényl)-4-pipéridinol en solution dans 40 ml de toluène On évapore à sec la solution au bain-marie sous pression réduite On obtient une huile qui est directement utilisée dans l'étape suivante

25

2 2 4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

Le 4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxyéthyle obtenu à l'étape 2 1, est agité pendant 3 heures dans une solution de méthylamine à 33% dans le méthanol On concentre la solution au bain-marie sous pression réduite On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'acétate d'éthyle On obtient 2,6 g

de produit sous forme d'huile qui se solidifie progressivement

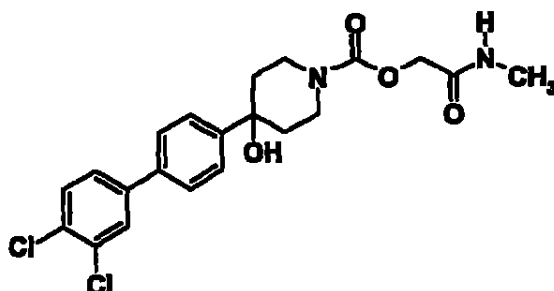
Point de fusion (°C) 57-60

LC-MS M+H = 371

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ(ppm) 7,55 (s large, 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)

Exemple 3 (composé n° 40)

- 10 4-(3',4'-dichlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



- On mélange 0,1 g (0,27 mmole) de 4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
15 obtenu suivant l'exemple 2, 0,077 g (0,4 mmole) d'acide 3,4-dichlorophénylboronique, 10 mg de tétrakis-(triphénylphosphine)palladium(0), 2 ml de solution aqueuse 2M de carbonate de sodium, 0,5 ml d'éthanol et 4 ml de toluène
20 préalablement dégazé à l'azote. On chauffe à 80°C sous agitation pendant 20 heures. On filtre à chaud sur une cartouche hydrophobe, on rince avec du tétrahydrofurane (THF) et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie LC-MS sur phase de silice en éluant avec un gradient de
25 cyclohexane / acétate d'éthyle / méthanol pour obtenir 0,069 g de produit cristallin.

Point de fusion (°C) 156-158

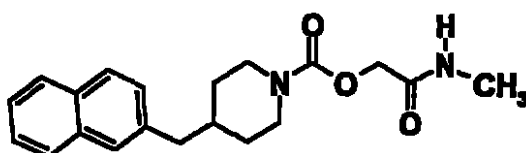
LC-MS M+H = 438

- 30 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)

Exemple 4 (composé n° 43)

4-(naphtalèn-2-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

5



4 1 4-(naphtalèn-2-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

- 10 Sous atmosphère d'argon, on ajoute 8,0 ml d'une solution 0,5 N (4 mmoles) de 9-borabicyclo[3 3 1]nonane dans le tétrahydrofurane à une solution de 0,789 g (4 mmoles) de 4-méthylidènepipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle (Tetrahedron Letters 1996, 37(30), 5233-5234) en solution dans
- 15 5 ml de tétrahydrofurane. On chauffe à reflux pendant 3 heures. On refroidit à température ambiante et on ajoute 0,787 g (3,8 mmoles) de 2-bromonaphtalène en solution dans 9 ml de *N,N*-diméthylformamide, 0,829 g (6,0 mmoles) de carbonate de potassium en solution dans 1 ml d'eau et 0,16 g (0,20 mmole)
- 20 du complexe [1,1'-bis(diphénylphosphine)-ferrocene]dichloropalladium(II)-dichlorométhane. On chauffe à reflux pendant une nuit. On dilue le mélange réactionnel par 150 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'eau. On décante la phase organique et on la lave par 25 ml d'eau puis par 25 ml d'une
- 25 solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 99/1 puis 95/5 et 90/10 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 0,79 g de produit sous forme de liquide
- 30 visqueux incolore.

4 2 4-(naphtalèn-2-ylméthyl)pipéridine

- On dissout 0,79 g (2,43 mmoles) de 4-(naphtalèn-2-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle obtenu
- 35 à l'étape 4 1, dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 2

ml (25 mmoles) d'acide trifluoroacétique On agite pendant 3 heures à température ambiante On évapore sous pression réduite puis on ajoute 4 ml de 1,2-dichloroéthane et on évapore à nouveau On reprend le résidu dans un mélange de 50
5 ml de dichlorométhane et de 15 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium On décante la phase organique et on extrait deux fois la phase aqueuse par 25 ml de dichlorométhane Les phases organiques ont lavées par 15 ml d'une aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur
10 sulfate de sodium et évaporées sous vide pour fournir 0,52 g de produit sous forme d'huile orange, utilisé tel quel dans l'étape suivante

4 3 4-(naphtalèn-2-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-
15 (éthoxy)-2-oxoéthyle

On chauffe à 60°C pendant une nuit, un mélange de 0,52 g (2,3 mmoles) de 4-(naphtalèn-2-ylméthyl)pipéridine obtenu à l'étape
4 2 , et de 0,69 g (3,11 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle dans 10 ml de toluène
20 et 5 ml d'acétonitrile On évapore sous vide On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90/10 puis 85/15 et 80/20 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 0,56 g de produit sous forme de liquide visqueux incolore

25
4 4 4-(naphtalèn-2-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On dissout dans 3 ml de méthanol 0,54 g (1,52 mmole) de 4-(naphtalèn-2-ylméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 2-(éthoxy)-
30 2-oxoéthyle obtenu à l'étape 4 3 et on ajoute 3 ml (6,0 mmoles) d'une solution de méthylamine 2 M dans le tétrahydrofurane On laisse réagir une nuit à température ambiante puis on ajoute 1,5 g de silice et on évapore On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en
35 éluant par un mélange 98,5/1,5 puis 97/3 de dichlorométhane et de méthanol On recristallise ensuite dans un mélange d'acétate d'éthyle et de diisopropyléther pour obtenir 0,43 g de produit sous forme de solide blanc

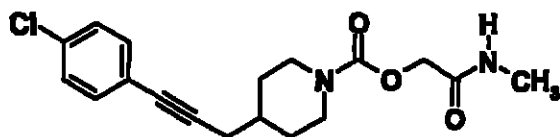
Point de fusion (°C) 150-152

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),
 5 2,85 (d, 3H), 2,85-2,75 (m+d, 4H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,35-1,15 (m, 2H)

Exemple 5 (composé n°107)

10 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



5 1 4-(2-oxoéthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle
 15 A une solution 30,4 g (132 mmoles) de 4-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle dans 150 mL de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute par portion 70,9 g (167 mmoles) de (1,1,1-tris(acétyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (réactif de Dess-Martin). On agite 2
 20 heures à température ambiante puis on ajoute 150 mL d'une solution aqueuse à 10% de thiosulfate de sodium (Na₂S₂O₃) et on poursuit l'agitation pendant 30 minutes supplémentaires. On décante la phase organique, on la lave par une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium, on la sèche sur
 25 sulfate de sodium et on l'évapore à sec pour obtenir 30,1 g (132 mmoles) de produit sous forme d'huile incolore utilisé tel quel dans l'étape suivante.

30 5 2 4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle

A une solution de 139,4 g (531 mmoles) de triphénylphosphine dans 440 mL de toluène, refroidie à -20°C, on ajoute 47,6 mL (531 mmoles) de tribromométhane puis 59,6 g (531 mmoles) de tert-butyrate de potassium. On poursuit l'agitation à -20°C
 35 pendant 15 minutes puis on ajoute une solution de 30,1 g (131 mmoles) de 4-(2-oxoéthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-

butyle, préparé à l'étape 5 1 , dans 240 mL de toluène On agite ensuite à température ambiante pendant 3 heures On ajoute 300 mL de diéthyléther, on filtre le solide formé et on évapore le filtrat On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane pour obtenir 32,6 g (85 mmoles) de produit sous forme d'huile jaune

5 3 4-prop-2-yn-1-ylpipéridine-1-carboxylate de tert-butyle
10 On dissout 32,6 g (85 mmoles) de 4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle, préparé à l'étape 5 2 , dans 420 mL de tétrahydrofurane anhydre On refroidit à -78°C et on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, 106 mL d'une solution 1,6M de n-butyllithium (170 mmoles) dans
15 l'hexane dissous dans 100 mL de tétrahydrofurane anhydre On poursuit l'agitation à -78°C pendant 3 heures puis à -20°C pendant 1 heure On refroidit à -78°C et on ajoute 130 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1,25M dans l'éthanol On réchauffe ensuite à température ambiante pendant une heure On
20 ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle On décante la phase organique , on la lave par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore à sec On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un
25 mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol pour obtenir 32,4 g (85,2 mmoles) de produit sous forme d'huile incolore

5 4 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle
30 On dissout 2,29 g (9,6 mmoles) de 1-chloro-4-iodo-benzène et 1,7 mL (12 mmoles) de triéthylamine dans 5 mL de tétrahydrofurane Sous argon on ajoute 0,076 g (0,40 mmole) d'iodure cuivreux et 0,168 g (0,24 mmole) du complexe de dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium puis, goutte à
35 goutte, une solution de 1,78 g (8 mmoles) de 4-prop-2-yn-1-ylpipéridine-1-carboxylate de tert-butyle, préparé à l'étape 5 3 , dans 3 mL de tétrahydrofurane On poursuit l'agitation pendant une nuit On ajoute 25 mL d'eau et 100 mL d'acétate

d'éthyle On décante la phase organique, on la lave successivement par 25 mL d'ammoniaque à 10%, 25 mL d'eau et 25 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore à sec On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 95/5 puis 90/10 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 2,15 g (6,44 mmoles) de produit sous forme d'huile jaune

10 5 5 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine
On dissout 2,13 g (6,38 mmoles) de 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 5 4, dans 15 mL de dichlorométhane On ajoute goutte à goutte une solution de 4,9 mL (63,8 mmoles) d'acide trifluoroacétique dans 5 mL de dichlorométhane On laisse réagir une nuit à température ambiante puis on évapore à sec On ajoute 25 mL de dichloroéthane et on réévapore à sec On reprend ensuite le résidu dans un mélange de 70 mL d'acétate d'éthyle, 10 mL d'une solution aqueuse 1N d'hydroxyde de sodium et 10 mL d'ammoniaque à 30% On décante la phase organique, on la lave par 2 fois 10 mL d'eau puis par 10 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore à sec pour obtenir 1,39 g (5,94 mmoles) de produit sous forme d'huile brune, utilisé tel quel dans l'étape suivante

5 6 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine-1-carboxylate de 2-éthoxy-2-oxoéthyle
On chauffe à 70°C pendant 5 heures, une solution de 1,39 g (5,94 mmoles) de 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine, préparé à l'étape 5 5 et de 1,86 g (8,33 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle dans 12 mL de toluène On évapore à sec et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90/10 puis 80/20 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 1,89 g (5,19 mmoles) de produit sous forme d'huile visqueuse

5 7 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On dissout 0,91 g (2,51 mmoles) de 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine-1-carboxylate de 2-éthoxy-2-oxoéthyle, 5 préparé à l'étape 5 6 dans 4 mL de méthanol. On ajoute 2,5 mL (25 mmoles) d'une solution de méthylamine à 33% dans l'éthanol et on laisse une nuit à température ambiante. On évapore à sec et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 99,5/0,5 puis 98/2 et 96/4 de 10 dichlorométhane et de méthanol. On cristallise dans de l'hexane puis on sèche sous vide pour obtenir 0,50 g (1,43 mmoles) de produit sous forme de poudre blanche.

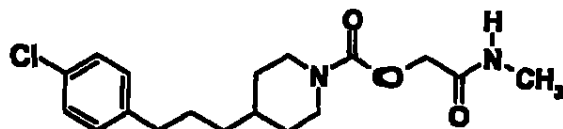
Point de fusion (°C) 101-103

LC-MS M+H = 349

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

Exemple 6 (composé n°83)

20 4-[3-(4-chlorophényl)propyl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



On dissout 0,156 g (0,448 mmole) de 4-[3-(4-chlorophényl)prop-2-yn-1-yl]pipéridine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé suivant l'exemple 5, dans 2 mL d'éthanol. 25 On ajoute 16 mg de dioxyde de platine. On agite sous atmosphère d'hydrogène à pression et température ambiantes pendant 2 heures puis à 40°C pendant 2 autres heures. On filtre sur célite et on évapore le filtrat. On purifie le 30 résidu par chromatographie HPLC sur gel de Nucleosil en éluant par un gradient 70/30/0 à 0/80/20 d'hexane, d'acétate d'éthyle et de méthanol pour obtenir 0,108 mg (0,306 mmole) de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion (°C) 118-120

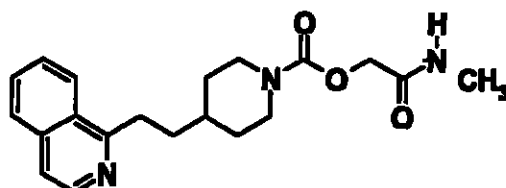
35 LC-MS M+H = 353

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) 7,25 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,05 (m,

1H), 4,60 (s, 2H), 4,10 (large d, 2H), 2,90 (d, 3H), 2,80 (large t, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,75-1,55 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,35-1,05 (m, 4H)

5 **Exemple 7 (composé n°74)**

4-(2-isoquinolin-1-yléthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



10 **7 1 4-(iodométhyl)-1-pipéridinecarboxylate de tert-butyle**

A une solution de 10 g (46,45 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)-1-pipéridinecarboxylate de tert-butyle, de 15,84 g (60,38 mmoles) de triphénylphosphine et de 4,74 g (69,67 mmoles) d'imidazole dans 200 ml de dichlorométhane, refroidie à environ 0°C, on ajoute par petites portions 14,15 g (55,74 mmoles) d'iode (I₂) tout en maintenant la température du milieu réactionnel entre 0°C et 5°C. On poursuit l'agitation à 0°C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 4 heures.

20 On ajoute 100 ml d'eau et 300 ml d'acétate d'éthyle. On décante la phase organique, on la lave successivement par une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.

25 On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 90/10 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. On obtient 13,70 g (42,13 mmoles) de produit sous forme d'huile incolore.

30 **7 2 4-(2-isoquinolin-1-yléthyl)-1-pipéridinecarboxylate de tert-butyle**

A une solution de 2,202 g (15,38 mmoles) de 1-méthylisoquinoline dans 150 ml de tétrahydrofurane, refroidie à environ -70°C, on additionne goutte à goutte 10 ml (20

mmoles) d'une solution (2M) de diisopropylamide de lithium (LDA) dans un mélange de tétrahydrofurane et de *n*-hexane. On poursuit l'agitation à -70°C pendant 10 minutes puis on additionne lentement une solution de 5 g (15,38 mmoles) de 4-

5 (iodométhyl)-1-pipéridinecarboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 7 1, dans 30 ml de tétrahydrofurane. Après 30 minutes d'agitation à -70°C, on additionne 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium.

On laisse revenir à température ambiante, on sépare la phase aqueuse puis on l'extraît 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice

10 en éluant avec un mélange 99/1 puis 98/2 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 1,80 g (5,29 mmoles) de produit sous forme d'une huile jaune.

7 3 (2-pipéridin-4-yléthyl)-1-isoquinoline

20 A une solution de 1,60 g (4,70 mmoles) de 4-(2-isoquinolin-1-yléthyl)-1-pipéridinecarboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 7 2, dans 15 ml de 1,4-dioxane, on ajoute à température ambiante, 3,90 ml (23,50 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique (6N) dans l'isopropanol. On porte

25 ensuite le mélange réactionnel à environ 60°C pendant 12 heures.

On concentre à sec sous pression réduite. On reprend le chlorhydrate obtenu dans 5 ml d'eau puis on additionne lentement, sous agitation, une solution aqueuse à 20%

30 d'hydroxyde de sodium jusqu'à pH 9. On extrait deux fois la phase aqueuse par du chloroforme, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On obtient 0,400 g (1,66

35 mmoles) de produit sous forme d'une huile brune.

7 4 4-(2-isoquinolin-1-yléthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 2-éthoxy-2-oxoéthyle

On chauffe à 70°C pendant 18 heures, une solution de 0,320 g (1,33 mmoles) de (2-pipéridin-4-yléthyl)-1-isoquinoline, obtenu à l'étape 7 3, et de 0,388 g (1,73 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle dans 10 ml de toluène

On laisse revenir à température ambiante, on concentre sous pression réduite puis on purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On obtient ainsi 0,390 g (1,05 mmoles) de produit sous forme d'une huile visqueuse

15 7 5 4-(2-isoquinolin-1-yléthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 0,380 g (1,03 mmoles) de 4-(2-isoquinolin-1-yléthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 2-éthoxy-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 7 4, dans 10 ml de méthanol, on ajoute 2,60 ml (5,13 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 12 heures

Après concentration sous pression réduite, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient un solide que l'on recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et de diisopropyléther. On obtient ainsi 0,315 g (0,88 mmoles) de produit sous forme de solide blanc. LC-MS M+H = 356

30 Point de fusion (°C) 126-128

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 (large s, 1H), 4,60 (large s, 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)

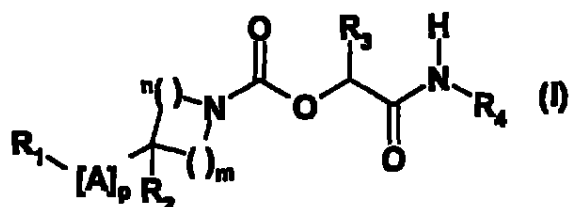
35

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans ce tableau

- tous les composés sont sous forme de base libre,
- n-butyle représente un groupe butyle linéaire

Tableau

5



n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
1	phényle	liaison	H	2	2	H	H	160-162
2	phényle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	76-78
3	3-CF ₃ -phényle	liaison	H	2	2	H	H	(331)
4	3-CF ₃ -phényle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	(345)
5	5-iso-butyle-pyridin-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	98-100
6	6-iso-butyle-pyridin-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	(334)
7	6-cyclopentyle-pyridin-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	(346)
8	5-(4-F-phényle)-pyridin-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	151-153
9	6-(4-F-phényle)-pyridin-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	104-106
10	6-(4-Cl-phényle)-pyridin-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	136-138
11	5-(4-CF ₃ -phényle)-pyridin-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	203-205
12	6-(4-CF ₃ -phényle)-pyridin-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	128-130
13	5-(3-CF ₃ -phényle)-1-méthyle-pyrazol-3-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	160-162
14	4-phényle-imidazol-1-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	192-194
15	5-phényle-1,3,4-oxadiazol-2-yle	liaison	H	2	2	H	H	152-154
16	5-phényle-1,3,4-oxadiazol-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	114-116
17	5-(4-F-phényle)-1,3,4-oxadiazol-2-yle	liaison	H	2	2	H	H	158-160
18	5-(4-F-phényle)-1,3,4-oxadiazol-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	163-165
19	5-(3-CF ₃ -phényle)-1,3,4-oxadiazol-2-yle	liaison	H	2	2	H	H	130-130
20	5-(3-CF ₃ -phényle)-1,3,4-oxadiazol-2-yle	liaison	H	2	2	H	CH ₃	123-125

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
21	3-(3-CF ₃ -phényl)- 1,2,4-oxadiazol-5-yl	liaison	H	2	2	H	H	133-135
22	3-(3-CF ₃ -phényl)- 1,2,4-oxadiazol-5-yl	liaison	H	2	2	H	CH ₃	119-121
23	benzoxazol-2-yl	liaison	H	2	2	H	CH ₃	137-139
24	benzothiazol-2-yl	liaison	H	2	2	H	H	148-150
25	benzothiazol-2-yl	liaison	H	2	2	H	CH ₃	120-122
26	benzimidazol-2-yl	liaison	H	2	2	H	CH ₃	213-215
27	benzimidazol-1-yl	liaison	H	2	2	H	H	206-208
28	2-phényl- benzimidazol-1-yl	liaison	H	2	2	H	CH ₃	193-195
29	benzotriazol-1-yl	liaison	H	2	2	H	CH ₃	129-131
30	5-CF ₃ -benzotriazol-1- yl	liaison	H	2	2	H	H	152-154
31	indol-1-yl	liaison	H	2	2	H	H	178-180
32	4-Br-phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	57-60
33	4-(4-F-phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	212-214
34	4-(4-Cl-phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	223-225
35	4-(4-CH ₃ -phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	179-181
36	4-(4-n-butyl- phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	(425)
37	4-(4-CF ₃ -phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	191-193
38	4-(4-CH ₃ O- phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	175-176
39	4-(4-C ₂ H ₅ O- phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	165-167
40	4-(3-Cl, 4-Cl- phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	156-158
41	4-(3-F, 4-CH ₃ O- phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	(417)
42	4-(3-Cl, 4-F- phényl)phényl	liaison	OH	2	2	H	CH ₃	123-125
43	naphthalèn-2-yl	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
44	4-phényl-phényl	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	115-117
45	6-cyclopentyl- pyridin-2-yl	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	(360)
46	6-(4-F-phényl)- pyridin-2-yl	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
47	indol-1-yl	CH ₂	H	2	2	H	H	158-159
48	indolin-1-yl	CH ₂	H	2	2	H	H	115-116
49	1,2,3,4- tétrahydroquinolin-1- yl	CH ₂	H	2	2	H	H	158-159
50	1,2,3,4- tétrahydroisoquinolin -2-yl	CH ₂	H	2	2	H	H	(332)
51	pyrrolo[2,3- b]pyridin-1-yl	CH ₂	H	2	2	H	H	(317)
52	benzimidazol-1-yl	CH ₂	H	2	2	H	H	(317)
53	4-phénylimidazol-1-yl	CH ₂	H	2	2	H	H	124-125

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
54	phényl	(CH ₂) ₂	H	1	2	H	CH ₃	(291)
55	4-F-phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
56	3-Cl-phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	86-88
57	4-Cl-phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
58	3-CF ₃ -phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	103-105
59	4-CF ₃ -phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	131-133
60	3-CN-phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(330)
61	4-CH ₃ -phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	125-127
62	4-CH ₃ -phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	117-119
63	4-CH ₃ O-phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	123-125
64	4-CH ₃ O-phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	122-124
65	2-phényl-phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(381)
66	3-phényl-phényl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	113-115
67	naphtalèn-1-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
68	naphtalèn-2-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	106-108
69	pyrimidin-2-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	160-170
70	pyrimidin-5-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	123-125
71	6-cyclopentyl- pyridin-2-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(374)
72	6-pyrrolidin-1- ylpyridin-2-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	130-132
73	thiazol-2-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	97-99
74	isoquinolin-1-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	126-128
75	1,2,3,4- tétrahydroquinolin-1- yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(346)
76	1,2,3,4- tétrahydroisoquinolin -2-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	112-114
77	indol-1-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(330)
78	indolin-1-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	92-93
79	pyrrolo[2,3- b]pyridin-1-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(331)
80	benzimidazol-1-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	181-182
81	4-phénylimidazol-1-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	183-184
82	3-Cl-phényl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	92-94
83	4-Cl-phényl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	118-120
84	3-CF ₃ -phényl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	106-108
85	4-CF ₃ -phényl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	111-113
86	3-CN-phényl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	118-120
87	2-phényl-phényl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(395)
88	3-phényl-phényl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	116-118
89	naphtalèn-1-yl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(369)
90	naphtalèn-2-yl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	112-114
91	pyrimidin-2-yl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	105-107
92	pyrimidin-5-yl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	105-107
93	thiazol-2-yl	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(326)
94	3-Cl-phényl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	85-87
95	4-Cl-phényl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	122-124

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
96	3-CF ₃ -phényl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(369)
97	4-CF ₃ -phényl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	134-136
98	3-CN-phényl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(326)
99	2-phényl-phényl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(377)
100	3-phényl-phényl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(377)
101	naphtalèn-1-yl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(351)
102	naphtalèn-2-yl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(351)
103	pyrimidin-2-yl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(303)
104	pyrimidin-5-yl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	136-138
105	thiazol-2-yl	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(308)
106	3-Cl-phényl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	91-93
107	4-Cl-phényl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	101-103
108	3-CF ₃ -phényl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	113-115
109	4-CF ₃ -phényl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
110	3-CN-phényl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
111	2-phényl-phényl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	99-101
112	3-phényl-phényl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	(391)
113	naphtalèn-1-yl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	98-100
114	naphtalèn-2-yl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	99-101
115	pyrimidin-2-yl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	91-93
116	pyrimidin-5-yl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	113-115
117	thiazol-2-yl	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
118	6-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	119-121
119	6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(431)

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme FAAH (Fatty Acid amido Hydrolase)

5

L'activité inhibitrice a été mise en évidence dans un test radioenzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse (éthanolamine [1-³H]) de l'anandamide [éthanolamine 1-³H] par la FAAH (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 et Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1997), 283, 729-734) Ainsi, les cerveaux de souris (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à -80°C Les homogénats membranaires sont préparés extemporanément par homogénéisation des tissus au Polytron dans un tampon Tris-HCl 10mM (pH 8,0) contenant

10

- 150 mM NaCl et 1 mM EDTA La réaction enzymatique est ensuite conduite dans 70 µl de tampon contenant de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (1 mg/ml) Sont ajoutés successivement les composés testés à différentes concentrations, l'anandamide
- 5 [éthanolamine 1-³H] (activité spécifique de 15-20 Ci/mmol) diluée à 10 µM avec de l'anandamide froide et la préparation membranaire (400 µg tissu congelé par essai) Après 15 minutes à 25°C, la réaction enzymatique est arrêtée par addition de 140 µL de chloroforme/méthanol (2 1) Le mélange est agité 10
- 10 minutes puis centrifugé pendant 15 minutes à 3500g Un aliquot (30 µL) de la phase aqueuse contenant l'éthanolamine [1-³H] est comptée par scintillation liquide
- Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI₅₀ (concentration inhibant de 50%
- 15 l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1 µM
- Par exemple, les composés n°39 et 40 du tableau présentent des CI₅₀ de respectivement 0,095 et 0,098 µM
- 20 Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'enzyme FAAH

- L'activité *in vivo* des composés de l'invention a été évaluée dans un test d'analgésie
- 25 Ainsi, l'administration intrapéritonéale (i p) de PBQ (phénylbenzoquinone, 2 mg/kg dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% contenant 5% d'éthanol) chez des souris mâles OF1 de 25 à 30 g, provoque des étirements abdominaux, en moyenne 30 torsions ou contractions pendant la période de 5 à
- 30 15 minutes après injection Les composés testés sont administrés par voie orale (p o) ou par voie intrapéritonéale (i p) en suspension dans du Tween 80 à 0,5%, 60 minutes ou 120 minutes avant l'administration de PBQ Dans ces conditions, les composés les plus puissants de l'invention
- 35 réduisent de 35 à 70 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg
- Par exemple, le composé n° 57 du tableau réduit de 37% et de 74% le nombre d'étirements induits par le PBQ, à la dose de 3

mg/kg p o , respectivement à 60 minutes et à 120 minutes

L'enzyme FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) catalyse l'hydrolyse des dérivés endogènes d'amides
 5 et d'esters de différents acides gras tels que la N-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la N-palmitoyléthanolamine, la N-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le 2-arachidonoylglycérol Ces dérivés exercent différentes activités pharmacologiques en interagissant, entre autres,
 10 avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes
 Les composés de l'invention, bloquent cette voie de dégradation et augmentent le taux tissulaire de ces substances endogènes Ils peuvent être utilisés à ce titre dans la prévention et le traitement des pathologies dans lesquelles
 15 les cannabinoïdes endogènes et/ ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués
 On peut par exemple citer les maladies et les affections suivantes
 La douleur notamment les douleurs aiguës ou chroniques de type
 20 neurogène migraine, douleurs neuropathiques incluant les formes associées au virus de l'herpès et au diabète ,
 les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies inflammatoires arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome
 25 du colon irritable ,
 les douleurs aiguës ou chroniques périphériques ,
 les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier celles consécutives à une chimiothérapie ,
 les troubles du comportement alimentaire en particulier les
 30 anorexies et cachexies de diverses natures ,
 les pathologies neurologiques et psychiatriques tremblements, dyskinésies, dystonies, spasticité, comportements compulsifs et obsessionnels, syndrome de Tourette, toutes les formes de dépression et d'anxiété de
 35 toute nature et origine, troubles de l'humeur, psychoses ,
 les maladies neuro-dégénératives aiguës et chroniques maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée de Huntington, lésions liées à l'ischémie cérébrale et

aux traumatismes crâniens et médullaires ,
l'épilepsie ,
les troubles du sommeil incluant les apnées du sommeil ,
les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension,
5 arythmies cardiaques, artériosclérose, crise cardiaque,
ischémies cardiaques ,
l'ischémie rénale ,
les cancers tumeurs bénignes de la peau, papillomes et
tumeurs cérébrales, tumeurs de la prostate, tumeurs cérébrales
10 (glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes,
neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaires, astrocytomes,
astroblastomes, épendyomes, oligodendrogliomes, tumeur du
plexus, neuroépithéliomes, tumeur de l'épiphyse,
épendymoblastomes, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes
15 malins, schwénnomes) ,
les désordres du système immunitaire, notamment les maladies
auto-immunes psoriasis, lupus érythémateux, maladies du
tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's,
spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite indifférenciée,
20 maladie de Behcet's, anémies auto-immunes hémolytiques,
sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique,
amyloses, rejet de greffes, maladies affectant la lignée
plasmocytaire ,
les maladies allergiques l'hypersensibilité immédiate ou
25 retardée, rhinites ou conjonctivites allergiques, dermatites
de contact ,
les maladies infectieuses parasitaires , virales ou
bactériennes SIDA, méningites , les maladies inflammatoires,
notamment les maladies articulaires arthrite, arthrite
30 rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite,
maladie de Crohn, syndrome du colon irritable ,
l'ostéoporose , les affections oculaires hypertension
oculaire, glaucome ,
les affections pulmonaires maladies des voies respiratoires,
35 bronchospasmes, toux, asthme, bronchite chronique, obstruction
chronique des voies respiratoires, emphysème ,
les maladies gastro-intestinales syndrome du colon irritable,
désordres inflammatoires intestinaux, ulcères, diarrhées ,

l'incontinence urinaire et l'inflammation vésicale

L'utilisation d'un composé de formule (I), à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention

L'invention a également pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel, ou encore un hydrate ou un solvat pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I). Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement des pathologies ci-dessus mentionnées

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, au moins un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un sel, ou un hydrate, ou un solvat pharmaceutiquement acceptable dudit composé, et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intrathécale, intranasale, transdermique, pulmonaire, oculaire ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscaramellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

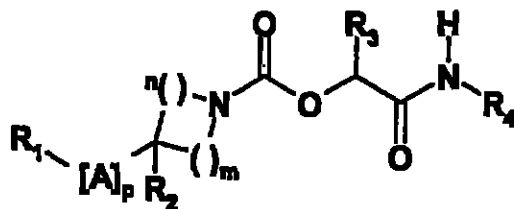
Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

L'invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, d'un solvat ou d'un hydrate dudit composé.

Revendications

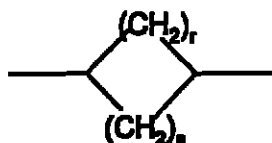
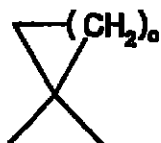
1 Composé répondant à la formule (I)



(I)

dans laquelle

- m et n représentent des nombres entiers allant de 1 à 3 tel
 que m + n soit un nombre entier allant de 2 à 5 ,
 p représente un nombre entier allant de 1 à 7 ,
 A représente une liaison simple ou est choisi parmi un ou
 plusieurs groupes X, Y et/ou Z ,
 X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par
 un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-
 cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène,
 Y représente soit un groupe C₂-alcénylène éventuellement
 substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle
 ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène, soit un groupe C₂-alcynylène ,
 Z représente un groupe de formule



- o représente un nombre entier allant de 1 à 5 ,
 r et s représentent des nombres entiers et sont définis tels
 que r+s soit un nombre allant de 1 à 5 ,
 R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un
 ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ,
 R₂ représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe
 hydroxyle, C₁₋₆-alcoxy ou NR₈R₉ ,
 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ,
 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle,
 C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle
 R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle,
 pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle,

- pyrrolyle, furanyle, thiènyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, naphthalènyle, quinolynyle, tétrahydroquinolynyle,
- 5 isoquinolynyle, tétrahydroisoquinolynyle, quinazolynyle, quinoxalynyle, phthalazynyle, cinnolynyle, naphthyridynyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle, dihydrobenzothiènyle, indolyle, indolynyle, indazolyle, isoindolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle,
- 10 benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, pyrrolopyridynyle, furopyridynyle, thiènoprydinye, imidazopyridynyle, oxazolopyridynyle, thiazolopyridynyle, pyrazolopyridynyle, isoxazolopyridynyle,
- 15 isothiazolopyridynyle ,
- R_6 représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro, C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{1-6} -alcoxy, hydroxyle, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -fluoroalkyle, C_{1-6} -fluoroalcoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyle, NR_6R_6 , NR_6COR_6 , $NR_6CO_2R_6$, $NR_6SO_2R_6$, COR_6 ,
- 20 CO_2R_6 , $CONR_6R_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_6$, $-O-(C_{1-3}\text{-alkylène})-O$ ou un cycle choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine, pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} -alkyle ou benzyle ,
- 25 R_7 représente un groupe phényle, phényloxy, benzyloxy, naphthalènyle, pyridynyle, pyrimidynyle, pyridazynyle ou pyrazynyle , le ou les groupes R_7 pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R_6 identiques ou différents l'un de l'autre ,
- 30 R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle ,
- à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat

2 Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

m et n représentent des nombres entiers égaux à 1 ou 2 tel

5 que m + n soit un nombre entier allant de 2 à 4 ,

p représente un nombre entier égal allant de 1 à 3 ,

A représente une liaison simple, un groupe méthylène ou C₂-alcynylène,

10 R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle ,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle ,

15 R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, imidazolyle, thiazolyle, pyrazolyle,

isoxazolyle, oxadiazolyle, naphthalényle,

tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle,

tétrahydroisoquinolinyle, indolyle, indolinyle,

20 benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzothiazolyle,

benzotriazolyle, pyrrolopyridinyle ,

R₆ représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle ou un cycle pyrrolidine ou pipéridine, ce cycle étant éventuellement

25 substitué par un groupe C₁₋₆-alkyle ,

R₇ représente un groupe phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre ,

30 à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat

3 Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que

m et n représentent des nombres entiers égaux à 1 ou 2 tel

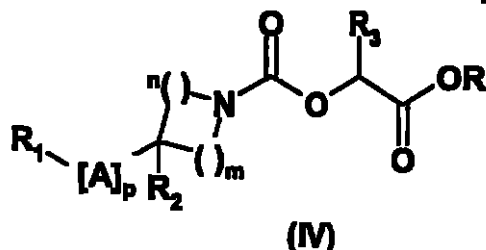
35 que m + n soit un nombre entier allant de 2 à 4 ,

p représente un nombre entier allant de 1 à 3 ,

A représente une liaison simple, un groupe méthylène ou C₂-alcynylène,

- R_1 représente un groupe R_5 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_6 et/ou R_7 ,
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle ,
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle
- 5 R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyle ,
- R_5 représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, thiazolyle, isoxazolyle, naphthalényle, isoquinolinyle ,
- 10 R_6 représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -fluoroalkyle ou un cycle pyrrolidine ou pipéridine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} -alkyle ,
- R_7 représente un groupe phényle pouvant être substitué par un
- 15 ou plusieurs groupes R_6 identiques ou différents l'un de l'autre

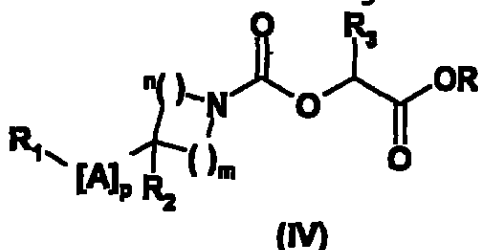
- 4 Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que
- 20 R_3 représente un atome d'hydrogène
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle , à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate u de solvat
- 25 5 Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant l'étape consistant à transformer le carbamate-ester de formule générale (IV)



- 30 dans laquelle dans laquelle R_1 , A, R_2 , R_3 , p, m et n sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1 et R représente un groupe méthyle ou éthyle, par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R_4NH_2 dans laquelle R_4 est tel que défini dans la formule (I) selon

la revendication 1

6 Composé répondant à la formule générale (IV),



5 dans laquelle R_1 , A, R_2 , R_3 , p, m et n sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1 et R représente un groupe méthyle ou éthyle

7 Composition pharmaceutique contenant au moins un composé
10 de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables

15 8 Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation comme médicament

20 9 Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes et/
25 ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués

10 Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel,
30 d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les douleurs aiguës ou chroniques, les vertiges, les vomissements, les nausées, les troubles du comportement alimentaire, les pathologies neurologiques et psychiatriques,

les maladies neuro-dégénératives aiguës ou chroniques, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les maladies cardiovasculaires, l'ischémie rénale, les cancers, les désordres du système immunitaire, les maladies allergiques, 5 les maladies infectieuses parasitaires , virales ou bactériennes, les maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les affections oculaires, les affections pulmonaires, les maladies gastro-intestinales ou l'incontinence urinaire

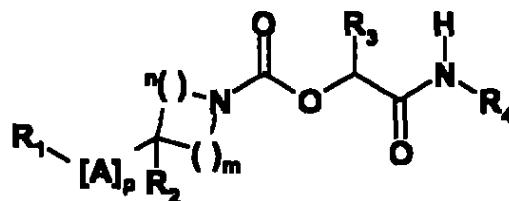
DERIVADOS DE ARIL Y DE HETEROARIL-PIPERIDINCARBOXILATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

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-alkilcarbamatos y del tipo aniloxialquilcarbamatos 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 numeros enteros que van de 1 a 3 de forma que m + n sea un numero entero que va de 2 a 5

p representa un numero 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-C₁₋₃ cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilen-C₁₋₃

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

25 Z representa un grupo de fórmula



o representa un numero entero que va de 1 a 5

r y s representan numeros enteros y se definen de forma que r+s sea un numero que va de 1 a 5

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

30 R₇

R_2 representa un átomo de hidrógeno o de flúor grupo hidroxilo alcoxi- C_{1-3} o NR_3R_9

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3}

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

R_5 representa un grupo elegido entre fenilo piridinilo pirimidinilo piridacnilo
piracnilo triacnilo pirrolilo furanilo tienilo imidazolilo oxazolilo tiazolilo pirazolilo
isoxazolilo isotiazolilo oxadiazolilo triadiazolilo triazolilo tetrazolilo naftalenilo quinolinilo
10 tetrahydroquinolinilo isoquinolinilo tetrahydroisoquinolinilo quinazolinilo quinoxalino
ftalacnilo cinolinilo naftindinilo benzofuranilo dihidrobenzofuranilo benzotienilo
dihidrobenzotienilo indolilo indolinilo indazolilo isoindolilo bencimidazolilo
benzoxazolilo bencisoxazolilo benzotiazolilo bencisotiazolilo benzotriazolilo
benzoxadiazolilo benzotriadiazolilo pirrolopiridinilo furopiridinilo tienopiridinilo
imidazopiridinilo oxazopiridinilo tiazolopiridinilo pirazolopiridinilo isoxazopiridinilo o
15 isotiazolopiridinilo

R_6 representa un átomo de halógeno o grupo ciano nitró alquilo- C_{1-3} cicloalquilo-
 C_{3-7} alcoxi- C_{1-3} hidroxilo toalquilo- C_{1-3} fluoroalquilo- C_{1-3} fluoroalcoxi- C_{1-3} fluorotoalquilo-
 C_{1-3} NR_3R_9 NR_3COR_9 $NR_3CO_2R_9$ $NR_3SO_2R_9$ COR_9 CO_2R_9 $CONR_3R_9$ SO_2R_9 $SO_2NR_3R_9$
-O-(alquileno- C_{1-3})-O o un ciclo elegido entre los ciclos azetidina pirrolidina piperidina
20 morfolina tomorfollina azepina piperacina estando este ciclo sustituido opcionalmente
con un grupo alquilo- C_{1-3} o bencilo

R_7 representa un grupo fenilo feniloxi benciloxi naftalenilo piridinilo pirimidinilo
piridacnilo o piracnilo pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_7 con uno o varios
grupos R_8 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_{1-3}

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
numero entero que va de 2 a 4

p representa un numero igual que va de 1 a 3

A representa un enlace sencillo un grupo metileno o alquilileno- C_2

35 R_1 representa un grupo R_8 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_8 y/o
 R_7

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo

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}

5 R_5 representa un grupo elegido entre fenilo pindinilo pinimidinilo imidazolilo tiazolilo pirazolilo isoxazolilo oxadiazolilo naftalenilo tetrahidroquinolinilo isoquinolinilo tetrahidroisoquinolinilo indolilo indolinilo bencimidazolilo benzoxazolilo benzotiazolilo benzotriazolilo o pirrolopiridinilo

10 R_6 representa un átomo de halógeno más particularmente bromo cloro o fluor o un grupo ciano alquilo- C_{1-6} más particularmente metilo butilo o isobutilo cicloalquilo- C_{3-7} más particularmente ciclopentilo alcoxi- C_{1-6} más particularmente metoxi o etoxi fluoroalquilo- C_{1-6} , más particularmente trifluorometilo o un ciclo pirrolidina o piperidina estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-6} más particularmente isopropilo

15 R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R_8 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 alquilileno- C_2

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

25 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo

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}

R_5 representa un grupo elegido entre fenilo pindinilo pinimidinilo tiazolilo isoxazolilo naftalenilo o isoquinolinilo

30 R_6 representa un átomo de halógeno más particularmente bromo cloro o fluor, o un grupo ciano alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo butilo o isobutilo cicloalquilo- C_{3-7} más particularmente ciclopentilo alcoxi- C_{1-6} más particularmente metoxi o etoxi fluoroalquilo- C_{1-6} más particularmente trifluorometilo o un ciclo pirrolidina o piperidina estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-6} más particularmente isopropilo

35 R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R_8 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 R₂ 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-hidroxipipendin-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-hidroxipipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-

15 oxoetilo

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

4-[(6-ciclopentilpindin-2-il)etil]pipendin-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]pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

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

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

- 4-(2-bifenil-3-ilet)pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

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

25

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

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

4-[2-(6-pirrolidin-1-ilpindin-2-il)etil]pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-

oxoetilo

- 4-(2-isoquinolin-1-ilet)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]pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-

oxoetilo

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

35

oxoetilo

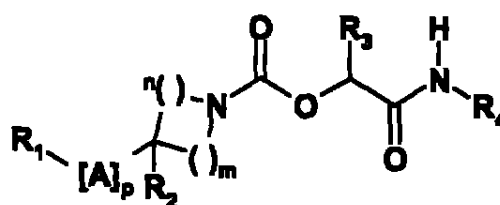
4-[3-(3-cianofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

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

- 4-(3-bifenil-3-ilpropil)pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-[3-(1-naftil)propil]pipendin-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)etilil]pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-[(4-clorofenil)etilil]pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(bifenil-3-iletinil)pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(1-naftiletinil)pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(2-naftiletinil)pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(3-bifenil-2-ilprop-2-in-1-il)pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-[(6-pirrolidin-1-ilpindin-2-il)metil]pipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

oxoetilo

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



(I)

en la que

m y n representan numeros enteros que van de 1 a 3 de forma que m + n sea un numero entero que va de 2 a 5

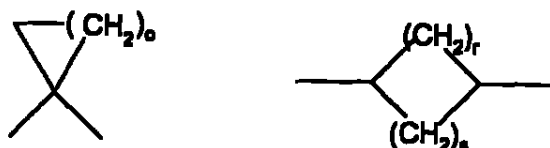
p representa un numero entero que va de 1 a 7

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-C₁₋₈, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquileno-C₁₋₃

Y representa bien un grupo alquilenilo-C₂ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquileno-C₁₋₃, bien un grupo alquinileno-C₂

Z representa un grupo de fórmula



o representa un numero entero que va de 1 a 5

r y s representan numeros enteros y se definen de forma que r+s sea un numero

que va de 1 a 5

R_1 representa un grupo R_3 sustituido opcionalmente con uno o vanos grupos R_6 y/o R_7

R_2 representa un átomo de hidrógeno o de fluor grupo hidroxilo alcoxi- C_{1-6} o
5 NR_6R_6

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}

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

R_6 representa un átomo de halógeno o un grupo cloro nitró alquilo- C_{1-6} alcoxi- C_{1-6}
20 , hidroxilo tioalquilo- C_{1-6} fluoroalquilo- C_{1-6} fluoroalcoxi- C_{1-6} fluorotioalquilo- C_{1-6} NR_6R_6 NR_6COR_6 $NR_6CO_2R_6$ $NR_6SO_2R_6$ COR_6 CO_2R_6 $CONR_6R_6$ SO_2R_6 $SO_2NR_6R_6$ o -O-(alquilen- C_{1-3})-O

R_7 representa un grupo fenilo feniloxi benciloxi naftalenilo piridinilo pirimidinilo pindacinilo o piracinilo pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_7 con uno o vanos
25 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_3 sustituido opcionalmente con uno o vanos grupos R_6 y/o R_7

R_2 representa un átomo de hidrógeno o de fluor grupo hidroxilo alcoxi- C_{1-6} o NR_6R_6 .

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 tetrahidroquinolinilo tetrahidroisoquinolinilo indolilo indolinilo bencimidazolilo benzotrazolilo o pirrolpiridinilo

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_8 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-benzotrazol-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-hidroxi-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 hidroxi-4-[4-(trifluorometil)bifenil-4-il]piperidin 1-carboxilato de 2-(metilamino)-2
- 35 oxoetilo
- 4-hidroxi-4-[4-(metiloxi)bifenil-4-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2 oxoetilo

- 4-[4-(etilo) bifenil-4-il]-4-hidroxipipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(3,4-diclorobifenil-4-il)-4-hidroxipipendin-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-hidroxipipendin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 10 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(1H-indol-1-ilmetil)pipendin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilmetil)pipendin-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)pipendin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo
- 15 - 4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-1-ilmetil)pipendin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)pipendin-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]pipendin-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]pipendin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-[2-(1H-benzimidazol-1-il)etil]pipendin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-[2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil]pipendin-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.

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

5 En el marco de la invención se entiende por

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
10 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 tercbutilo pentilo o hexilo

alquileno un grupo alquilo divalente saturado lineal o ramificado por
ejemplo un grupo alquileno- C_{1-3} representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3
15 átomos de carbono lineal o ramificada más particularmente metileno etileno 1 metiletileno o propileno

cicloalquilo un grupo alquilo cíclico por ejemplo un grupo cicloalquilo- C_{3-7} representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono más particularmente ciclopropilo ciclobutilo ciclopentilo ciclohexilo o cicloheptilo

20 alquénileno un grupo alifático de 2 carbonos insaturado divalente más particularmente etileno

alquínileno- C_2 un grupo $-C \equiv C-$

alcoxi un grupo $-O-$ alquilo de cadena alifática saturada lineal o ramificada

25 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 han sido sustituidos por un átomo de fluor

fluoroalcoxi un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de fluor

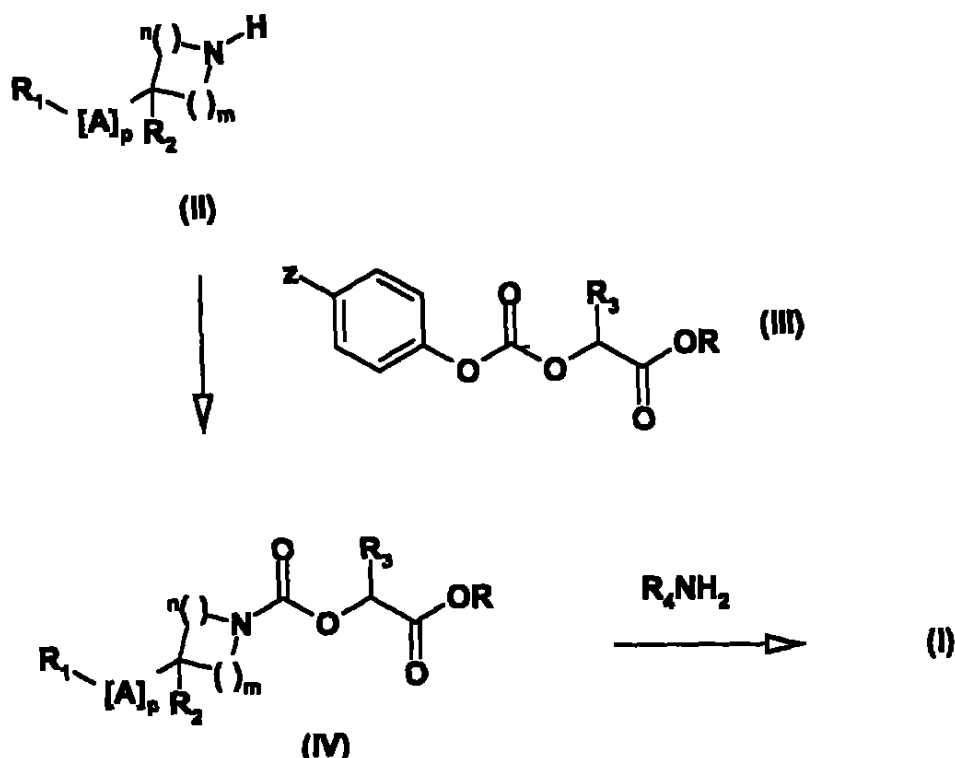
30 fluorotioalquilo un grupo tioalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de fluor

átomo de halógeno fluor cloro bromo o yodo

Los compuestos de la invención pueden prepararse según el método ilustrado por el esquema siguiente

35

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 nitró 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 R_1 representa un grupo de tipo anio-anio, anio-heteroarilo, heteroarilo-arilo o heteroarilo-heteroarilo también pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula general (I) o (IV) correspondientes para las que R_1 está sustituido con un átomo de cloro, bromo, yodo o con un grupo triflato en la posición en la que el grupo R_1 debe introducirse con un derivado del ácido anil 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).

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 diisopropiletilamina

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

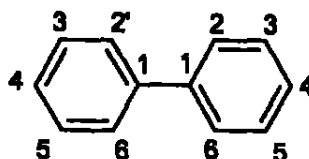
10 Los compuestos de fórmula general (IV) en la que R_1 A R_2 R_3 p m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo son nuevos y también forman parte de la invención Son útiles como intermediarios de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula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

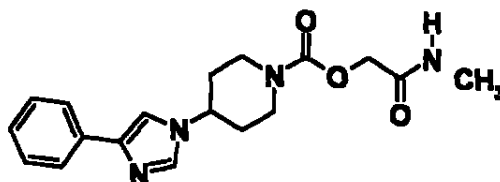
20 Los numeros indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la primera columna de la tabla siguiente

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)oxil]piperidin-1-carboxilato de 1 1-dimetiletio

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

metanosulfonilo a una disolución de 30 g (149 mmoles) de 4-hidroxipiperidín-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 22 ml (179 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 37 g de producto en forma de un sólido blanco.

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

A una suspensión de 11 g (279 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 40 g (279 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 26 g (93 mmoles) de 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidín-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 10 g de producto en forma de aceite amarillo.

13 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidina

25 Se añaden gota a gota 56 ml (763 mmoles) de ácido trifluoroacético a una disolución de 10 g (3,05 mmoles) de 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidín-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 07 g de producto en forma de aceite amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

14 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidín-1-carboxilato de 2-(etilo)-2-oxoetilo

35 Se calienta a 60°C durante una noche una disolución de 10 g (44 mmoles) de 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidina preparada según la etapa 1.3 y de 118 g (52 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxi]acetato de etilo (J Med Chem 1999 42 277-290) en 50 ml de

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-(etilo)-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 tetrahydrofurano Después de 16 horas a temperatura ambiente se añade 1 ml (2 mmoles) de una disolución 2 M de metilamina en tetrahydrofurano 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

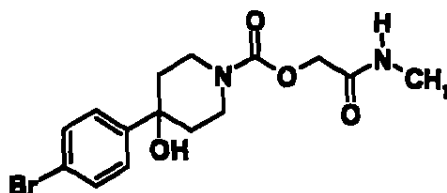
Punto de Fusión (°C) 192-194

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-(etilo)-2-oxoetilo
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-piperidino en disolución en 40 ml de tolueno Se evapora a sequedad la disolución en baño maría 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-(etilo)-2-oxoetilo 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 maría 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

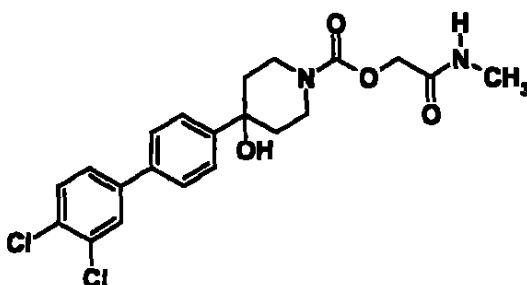
LC-MS M+H = 371

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-hidroxipiperidín-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

10



Se mezcla 0.1 g (0.27 mmoles) de 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidín-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 tetraakis-(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 degaseado 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.

Punto de Fusión (°C) 156-158

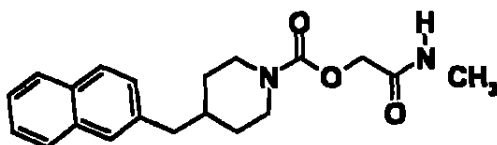
LC-MS M+H = 438

15 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)

25

Ejemplo 4 (compuesto N°43)

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



4.1 4-(naftalen 2-ilmetil)pipendin-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 tetrahidrofurano 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 tetrahidrofurano. 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)pipendin-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 [[(feniloxycarbonil)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)pipendin-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)pipendin-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.

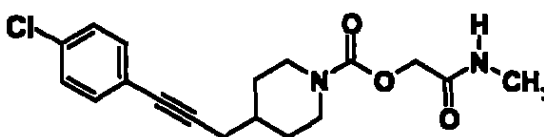
Punto de Fusión (°C) 150-152

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-yn-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



5.1 4-(2-oxoetil)pipendin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de 30.4 g (132 mmoles) de 4-(2-hidroxi-etil)pipendin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 150 mL de diclorometano enfriada a 0°C se añaden por parte 70.9 g (167 mmoles) de (1,1,1-tris(acetoxi)-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)pipendin-1-carboxilato de *tert*-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 *tert*-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)pipendin-1-carboxilato

de *tert*-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 *tert*-butilo

Se disuelven 32.6 g (85 mmoles) de 4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-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*-butililitio (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 *tert*-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 *tert*-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 amoníaco 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 *tert*-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

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 [(feniloxycarbonil)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

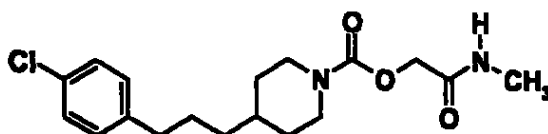
Punto de Fusión (°C) 101-103

LC/MS M+H = 349

25 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



30 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

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

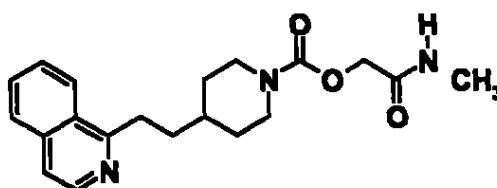
Punto de Fusión (°C) 118-120

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-iletí)-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetil



10 7 1 4-(yodometil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de 10 g (46 45 mmoles) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-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 tosulfato 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

20 7 2 4-(2-isoquinolin-1-iletí)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de 2 202 g (15 38 mmoles) de 1-metilisoquinolina en 150 ml de tetrahydrofurano 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 tetrahydrofurano 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 *tert*-butilo obtenido en la etapa 7 1 en 30 ml de tetrahydrofurano 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-iletil)-1-isoquinolina

A una disolución de 1.60 g (4.70 mmoles) de 4-(2-isoquinolin-1-iletil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-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-iletil)-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-iletil)-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-iletil)-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución de 0.380 g (1.03 mmoles) de 4-(2-isoquinolin-1-iletil)-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 recristaliza 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 $M+H = 358$

Punto de Fusión (°C) 126-128

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

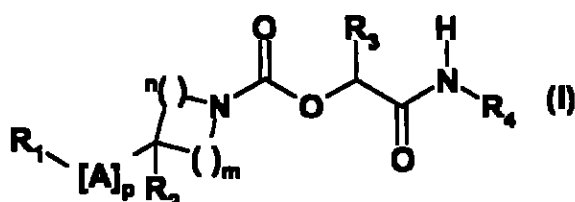
En esta tabla

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-butyl-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

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	158-158
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-pindin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	(360)

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF °C (M+H)
46	6-(4-F-fenil)-pindin-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]pindin-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

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]pindin-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

n	R ₁	[A] ₁	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-ilpindin 2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	-CH ₃	119 121
119	6-(1 isopropilpindin-4-il)pindin 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 Expermental 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 CI_{50} (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 CI_{50} de

respectivamente 0.095 y 0.098 μ M

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

La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención se ha evaluado en un
5 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 estramientos abdominales 30 torsiones o contracciones de media durante el periodo de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos ensayados
10 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 numero de estramientos 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 estramientos 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
20 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

Los compuestos de la invención bloquean esta vía de degradación y aumentan la
25 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
30 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

35 vértigos vómitos náuseas en particular las que son consecuencia de una quimioterapia

trastornos del comportamiento alimentario en particular anorexias y caquexias de

diferentes naturalezas

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

5 psicosis

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

epilepsia

10 trastornos del sueño incluyendo las apneas del sueño

enfermedades cardiovasculares en particular hipertensión arritmias cardíacas
arteriosclerosis crisis cardíaca isquemias cardíacas

isquemia renal

15 cánceres tumores benignos de la piel papilomas y tumores cerebrales tumores
de la próstata tumores cerebrales (glioblastomas meduloblastomas meduloblastomas
neuroblastomas tumores de origen embrionario astrocitomas astroblastomas
ependiomas oligodendrogliomas tumor del plexo neuroepiteliales tumor de la epífisis
ependimoblastomas meningiomas malignos sarcomas melanomas malignos
schwannomas)

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

25 plasmocitoma

enfermedades alérgicas hipersensibilidad inmediata o retardada rinitis o
conjuntivitis alérgicas dermatitis de contacto

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

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

enfermedades gastro-intestinales síndrome del colon irritable trastornos

35 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

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

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

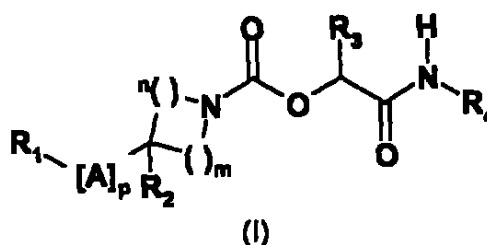
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0 01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal segun la forma galénica

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 segun 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 segun la invención de una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de un solvato o de un hidrato de dicho compuesto

REVINDICACIONES

- 1 Un compuesto que responde a la fórmula (I)



5

en la que

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

- 10 p representa un numero entero que va de 1 a 7

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

X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenio- C_{1-3}

- 15 Y representa bien un grupo alquilenio- C_2 sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo- C_{1-3} cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenio- C_{1-3} bien un grupo alquinileno- C_2

Z representa un grupo de fórmula



o representa un numero entero que va de 1 a 5

- 20 r y s representan numeros enteros y se definen de forma que r+s sea un numero que va de 1 a 5

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

R_2 representa un átomo de hidrógeno o de flúor grupo hidroxilo alcoxi- C_{1-4} o NR_8R_9

- 25 R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3}

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

- 30 R_5 representa un grupo elegido entre fenilo pindinilo pirimidinilo pindacinilo piracnilo triacnilo pirrolilo furanilo tienilo imidazolilo oxazolilo triazolilo pirazolilo isoxazolilo isotiazolilo oxadiazolilo triadiazolilo triazolilo tetrazolilo naftalenilo quinolinilo

tetrahidroquinolinilo isoquinolinilo tetrahydroisoquinolinilo quinazolinilo quinoxalinilo
 ftalacínilo cinolinilo naftíridínilo benzofuranilo dihidrobenzofuranilo benzotienilo
 dihidrobenzotienilo indolilo indolinilo indazolilo isoindolilo bencimidazolilo
 benzoxazolilo bencisoxazolilo benzotiazolilo bencisotiazolilo benzotriazolilo
 5 benzoxadiazolilo benzotriazolilo pirrolopiridinilo furopiridinilo tienopiridinilo
 imidazopiridinilo oxazopiridinilo tiazopiridinilo pirazopiridinilo isoxazopiridinilo o
 isotiazopiridinilo

R_6 representa un átomo de halógeno o grupo ciano nitró alquilo- C_{1-8} cicloalquilo-
 C_{3-7} alcoxi- C_{1-8} hidroxilo tioalquilo- C_{1-8} fluoroalquilo- C_{1-8} fluoroalcoxi- C_{1-8} fluorotioalquilo-
 10 C_{1-8} NR_6R_6 NR_6COR_6 $NR_6CO_2R_6$ $NR_6SO_2R_6$ COR_6 CO_2R_6 $CONR_6R_6$ SO_2R_6 $SO_2NR_6R_6$
 $-O-(alquilen-1,3)-O$ o un ciclo elegido entre los ciclos azetidina pirrolidina piperidina
 morfolina tiomorfolina azepina piperacina estando este ciclo sustituido opcionalmente
 con un grupo alquilo C_{1-8} o bencilo

R_7 representa un grupo fenilo feniloxi benciloxi naftalenilo pindínilo pirimidínilo
 15 pindacínilo o piracínilo 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_{1-8}

en forma de base de sal de adición con un ácido de hidrato o de solvato
 20 2 Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque
 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 que va de 1 a 3

A representa un enlace sencillo un grupo metileno o alquilenilo- C_2

25 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

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8}

30 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8} cicloalquilo- C_{3-7} o
 cicloalquilo- C_{3-7} -alquilo- C_{1-3}

R_5 representa un grupo elegido entre fenilo pindínilo pirimidínilo imidazolilo
 tiazolilo pirazolilo isoxazolilo oxadiazolilo naftalenilo tetrahidroquinolinilo isoquinolinilo
 tetrahydroisoquinolinilo indolilo indolinilo bencimidazolilo benzoxazolilo benzotiazolilo
 benzotriazolilo o pirrolopiridinilo

35 R_6 representa un átomo de halógeno o un grupo ciano alquilo- C_{1-8} cicloalquilo- C_{3-7}
 alcoxi- C_{1-8} fluoroalquilo C_{1-8} o un ciclo pirrolidina o piperidina estando este ciclo sustituido
 opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-8}

R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R_8 idénticos o diferentes el uno del otro

en forma de base de sal de adición con un ácido de hidrato o de solvato

3 Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2

5 caracterizado porque

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 que va de 1 a 3

A representa un enlace sencillo un grupo metileno o alquínico- C_2

10 R_1 representa un grupo R_5 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_8 y/o

R_7

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo

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

15 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} cicloalquilo- C_{2-7} o cicloalquilo- C_{2-7} -alquilo- C_{1-3}

R_5 representa un grupo elegido entre fenilo piridinilo pirimidinilo tiazolilo isoxazolilo naftalenilo o isoquinolinilo

20 R_6 representa un átomo de halógeno o un grupo ciano alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{2-7} , alcoxi- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} o un ciclo pirrolidina o piperidina estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-6}

R_7 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o varios grupos R_8 idénticos o diferentes el uno del otro

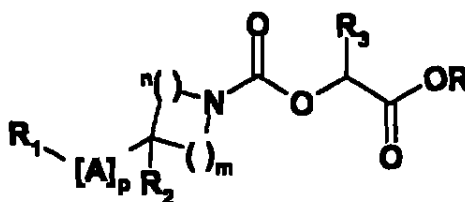
4 Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque

25 R_3 representa un átomo de hidrógeno

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6}

en forma de base de sal de adición con un ácido de hidrato o de solvato

5 Proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende la etapa que consiste en
30 transformar el carbamato-éster de fórmula general (IV)

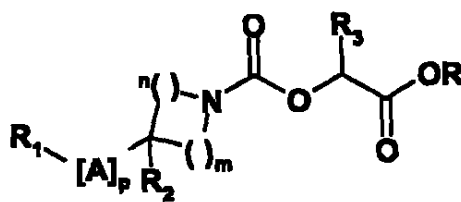


(IV)

en la que R_1 , A , R_2 , R_3 , p , m y n son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo

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 (I) según la reivindicación 1

6 Compuesto que responde a la fórmula general (IV)



(IV)

5 en la que R_1 A R_2 R_3 p m y n son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo

7 Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en forma de base de sal de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico y opcionalmente uno o varios excipientes aceptables desde un punto de vista farmacéutico

8 Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en forma de base de sal de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico para su utilización como medicamento

9 Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en forma de base de sal de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una patología en la que están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH

10 Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en forma de base de sal de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos vértigos vómitos náuseas trastornos del comportamiento alimentario patologías neurológicas y psiquiátricas enfermedades neuro-degenerativas agudas o crónicas epilepsia trastornos del sueño enfermedades cardiovasculares isquemia renal cánceres trastornos del sistema inmunitario enfermedades alérgicas enfermedades infecciosas parasitarias virales o bacterianas enfermedades inflamatorias osteoporosis afecciones oculares afecciones pulmonares enfermedades gastro-intestinales o incontinencia urinaria

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación
Internacional

WO 2005/090347 A1

(43) Fecha de publicación internacional
29 Septiembre 2005 (29 09 2005)

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷
C07D 471/04, 401/04 211/52 211/36
417/04 413/04, 401/08, A81K 31/4523

(21) Número de solicitud internacional

PCT/FR2004/0004839

(22) Fecha de presentación internacional
25 Febrero 2005 (25.02.2005)

(28) Idioma de la presentación
Francés

(29) Idioma de la publicación
Francés

(30) Datos de prioridad
0401850 25 Febrero 2004 (25.02.2004) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.) SANOFI-AVENTIS [FR/FR] 174 avenue de France F 75013 Paris (FR)

(72) Inventores o

(75) Inventores/Solicitantes(solamente para EE.UU.) ABOUAB-DELLAH Ahmed [FR/FR] 2 rue des Eglantiers F-94320 Thiais (FR) ALMARAO GARCIA, Antonio [ES/FR] 28, avenue Roger Salengro F-92290 Chateaufort (FR) HOORNAERT Christian [BE/FR] 48 avenue Aristide Briand F-92180 Antony (FR) LARDENOIS, Patrick [FR/FR] 18, rue Varangue F-92340 Bourg-la Reine (FR) MARGUET Frank [FR/FR] 21 rue d'Amblainvilliers, F 91370 Verrières le Buisson (FR)

(74) Agente MONAIN Patrice Sanofi-Aventis, 174 avenue de France F-75013 Paris (FR)

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

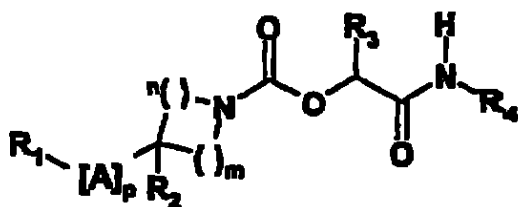
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Euroasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada

— Con informe de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT

(84) Título. DERIVADOS DE ARIL Y DE HETEROARIL PIPERIDINCARBOXILATOS SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH



(I)

(57) Resumen Compuesto que responde a la fórmula general (I) Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I) en la que m = 1 a 3 y n = 2 a 5 p = 1 a 7 A = enlace sencillo o X, Y y/o Z, X = metileno sustituido opcionalmente Y = alquilileno-C₂ sustituido opcionalmente o alquilileno-C₂ Z = cicloalquilo-C₂₋₇ R₁ representa un grupo de tipo arilo o heteroarilo R₂ representa un átomo de hidrógeno o de flúor grupo hidroxilo alcoxi-C₁₋₃ o NR₅R₆ R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁ o cicloalquilo-C₂₋₇ o cicloalquilo-C₂₋₇-alquilo-C₁₋₃, en forma de base de sal de adición con un ácido de hidrato o de solvato. Estos compuestos se utilizan como inhibidores de la enzima FAAH

WO 2005/090347 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR2005/000453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D401/04 C07D211/52 C07D211/36 C07D417/04
C07D413/04 C07D401/06 A61K31/4523

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	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, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY EASTON, US, vol 46, no 12, 2003, pages 2352-2360, XP002257137 table I	1-10
A	WO 99/26584 A (SCRIPPS RESEARCH INST , BOGER DALE L (US), GILULA NORTON B (US), CRAVA) 3 June 1999 (1999-06-03) abstractclaim 1, figures 1-8	1-10
-/-		

☒ Further documents are filed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T⁺ later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X⁺ document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y⁺ document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A⁺ document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2005

Date of mailing of the international search report

12/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl
Fax (+31-70) 340-2040

Authorized officer

Schramacher A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/087569 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, SIT, SING-YUEN, XIE, KAI) 7 November 2002 (2002-11-07) claims 1,45, example 1	1-10
P,Y	WO 2004/020430 A2 (SANOFI-SYNTHELABO, FR) 11 March 2004 (2004-03-11) the whole document	1-10
P,Y	WO 2004/099176 A (SANOFI-AVENTIS, ABOUABDELLAH, AHMED, BURNIER, PHILIPPE, HOORNAERT, CHR) 16 November 2004 (2004-11-18) claims 1,11,12	1-10
P,A	WO 2004/067498 A (SANOFI-SYNTHELABO, ABOUABDELLAH, AHMED, ALMARIO GARCIA, ANTONIO, HOORN) 12 August 2004 (2004-08-12) claims 1,13,14	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/000453

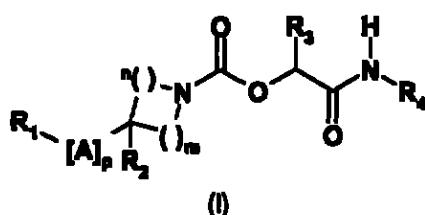
6767

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9926584	A	03-06-1999	AU 740588 B2 AU 1597399 A CA 2308850 A1 EP 1039902 A2 JP 2001523695 T WO 9926584 A2	08-11-2001 15-06-1999 03-06-1999 04-10-2000 27-11-2001 03-06-1999
WO 02087569	A	07-11-2002	CA 2445294 A1 EP 1389107 A1 JP 2004532229 T MX PA03009850 A WO 02087569 A1 US 2002188009 A1	07-11-2002 18-02-2004 21-10-2004 12-02-2004 07-11-2002 12-12-2002
WO 2004020430	A2	11-03-2004	FR 2843964 A1 AU 2003274292 A1 CA 2496040 A1 EP 1537096 A2	05-03-2004 19-03-2004 11-03-2004 08-06-2005
WO 2004099176	A	18-11-2004	FR 2854633 A1 WO 2004099176 A1	12-11-2004 18-11-2004
WO 2004067498	A	12-08-2004	FR 2850377 A1 WO 2004067498 A2	30-07-2004 12-08-2004

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT	
(21) N de solicitud 06-83419 (22) Fecha de solicitud 23/08/2006 (30) Prioridad (31) 0401950 (32) 28/02/2004 (33) FR		(51) Int Cl C07D 471/04 (71) Solicitante(s) SANOFI AVENTIS (72) Inventor(es) AHMED ABOUABDELLAH Y OTROS (74) Apoderado EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional 28/09/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 25/02/2005 No de solicitud PCT/FR2005/000453		(87) Publicación internacional Fecha 29/09/2005 N publicación WO 2005/090347 A1	
(54) Título DERIVADOS DE ARIL Y DE HETEROARIL-PIPERIDINCARBOXILATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH			

Reivindicación(es)

1 Un compuesto que responde a la fórmula (I)



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

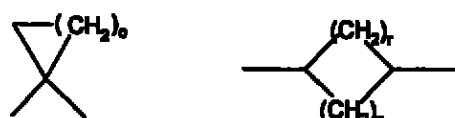
A representa un enlace sencillo o se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z,

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,

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

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

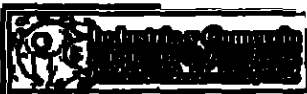
R₂ representa un átomo de hidrógeno o de flúor grupo hidroxilo alcoxi-C₁₋₆ o NR₆R₆

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.

R₆ representa un grupo elegido entre fenilo piridinilo pirimidinilo piridinilo pirazinilo triazinilo pirrolilo furanilo tienilo imidazolio oxazolio tiazolio pirazolio isoxazolio isotiazolio oxadiazolio triadiazolio triazolilo tetrazolio naftalenilo quinolinilo, tetrahydroquinolinilo isoquinolinilo tetrahydroisoquinolinilo quinazolinilo quinoxalinilo ftalacililo cinolinilo naftiridinilo benzofuranilo dihydrobenzofuranilo benzotienilo dihydrobenzobenilo indolilo, indolinilo indazolilo isoindolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo benzotiazolio, bencisotiazolio benzotriazolilo benzoxadiazolio benzotriazolilo pirrolopiridinilo furopiridinilo tienopiridinilo imidazopiridinilo oxazopiridinilo tiazolopiridinilo pirazolopiridinilo isoxazopiridinilo o isotiazolopiridinilo

R₆ representa un átomo de halógeno o grupo clavo, nitro alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, alcoxi-C₁₋₆, hidroxilo tioalquilo-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆, fluorotioalquilo-C₁₋₆, NR₆R₆, NR₆COR₆, NR₆CO₂R₆, NR₆SO₂R₆, COR₆, CO₂R₆, CONR₆R₆, SO₂R₆, SO₂NR₆R₆, -O-(alquilenos-C₁



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



ROYRI
Technologies S.A.
Desarrollo Integral de la Gestión

67

Expediente No		06083474	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	✓	
10	OTROS:		
Observaciones Arte final			

70
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-083419-00000-0000
Fec 2008-08-29 17:47:45 Dep 2000 NUECREACIONES
Trib 11 PATENTENII
Evs 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 60,119
FECHA AGOSTO 9 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOS TANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	lr PAGO
CAVEL ER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030 001'0 6	*4982580	09/08 2006	26,817,500

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-0.-0	SOLICITUDES	
		A. TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

060 14775-841-020-2

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

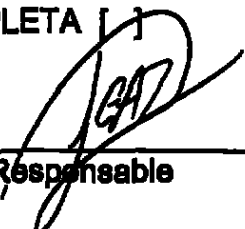
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 23 AGO. 2006

Camara 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

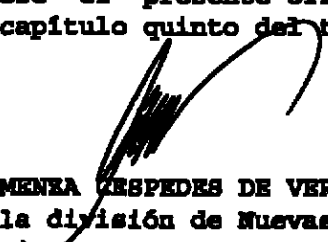
REFERENCIA	Radicación No	6 83419
	Solicitud internacional	FR2005/000453
	Fecha inicio fase nacional	26/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	11918

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

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMONA RESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 OCT 2006 salvado

261006

AK