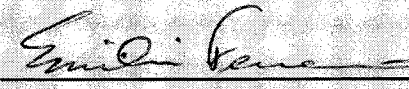




No. 06-083424- -00003-0000

Fecha: 2008-05-28 17:00:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 46**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SANOFI AVENTIS Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 Avenue de France, Paris 75013, Francia Domicilio: Paris, Francia Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>06.083.424</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones y solicito a Su Despacho efectuar el examen de patentabilidad sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. _____ _____	
6	Comprobante de pago No. <u>08-35.699</u> Fecha: <u>6 de mayo de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

DERIVADOS DE ALQUILPIPERAZIN Y ALQUILHOMOPIPERAZIN-CARBOXILATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

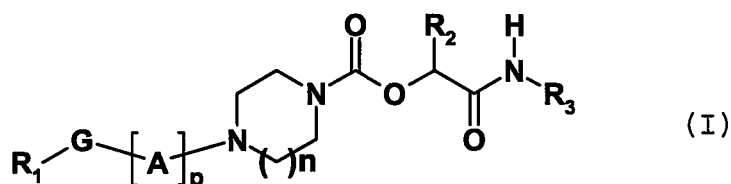
5 La invención tiene como objetivo derivados de alquilpiperazin- y alquilhomopiperazin-carboxilatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Ya se conocen derivados de fenilalquilcarbamatos, de dioxano-2-alquilcarbamatos y de 1-piperazin- y
10 1-homopiperazin-carboxilatos, descritos respectivamente en los documentos WO2004/067498A, WO2004/020430A y WO2005/070910, inhibidores de la enzima FAAH (por sus iniciales en inglés: Fatty Acid Amido Hydrolase, amido-hidrolasa de ácidos grasos).

15 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):

20



25 en la que:

n representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

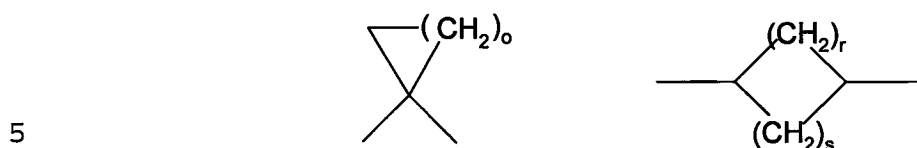
A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

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

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

35 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;

10 G representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo SO, SO₂, C=O o CH(OH);

R₁ representa un grupo R₄ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R₅ y/o R₆;

R₄ representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo,
 15 pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, naftalenilo, difenilmetilo, quinolinilo,
 20 tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, cinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indanilo, indazolilo, isoindolilo,
 25 bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo,
 30 isoxazolopiridinilo o isotiazolopiridinilo;

R₅ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, tioalquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆, fluorotioalquilo C₁₋₆, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇CO₂R₈, NR₇SO₂R₈, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇,
 35 SO₂NR₇R₈ o -O-(alquilenos C₁₋₃)-O;

R₆ representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando el o los grupos R₆ opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R₅ idénticos o diferentes
5 el uno del otro;

R₇ y R₈ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o forman con el o los átomos que los contienen un ciclo elegido entre un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina,
10 azepina o piperazina, estando este ciclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ o bencilo;

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;
R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃.

15 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 sub-grupo de compuestos está constituido por compuestos para
20 los que:

n representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

A se elige entre uno o varios grupos X y/o Y;

X representa un grupo metileno opcionalmente sustituido con
25 uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, más particularmente metilo;
Y representa bien un grupo alquenileno C₂ o bien un grupo alquinileno C₂;

G representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo C=O;

30 R₁ representa un grupo R₄ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R₅ y/o R₆;

R₄ representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, difenilmetilo, quinolinilo, indolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo o tiazolilo;

35 R₅ representa un átomo de halógeno, más particularmente

cloro, flúor, bromo o yodo, o un grupo ciano, alquilo C_{1-6} ,
más particularmente un metilo, un isopropilo o un ter-butilo,
alcoxi C_{1-6} , más particularmente un metoxi, fluoroalquilo C_{1-6} ,
más particularmente un trifluorometilo, fluoroalcoxi C_{1-6} , más
5 particularmente un trifluorometxi, o
-O-(alquilenos C_{1-3})-O, más particularmente un -OCH₂O-;
 R_6 representa un grupo fenilo, naftalenilo o benciloxi;
 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;
 R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,
10 cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} .

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

- n representa un número entero igual a 1;
15 p representa un número entero que va de 1 a 4;
A se elige entre uno o varios grupos X y/o Y;
X representa un grupo metileno opcionalmente sustituido con
uno o dos grupos alquilo C_{1-6} , más particularmente metilo;
Y representa un grupo alquinileno C_2 ;
20 G representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno;
 R_1 representa un grupo R_4 opcionalmente sustituido con uno
o varios grupos R_5 y/o R_6 ;
 R_4 representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo
o isoxazolilo;
25 R_5 representa un átomo de halógeno, más particularmente
cloro o flúor, un grupo ciano, alcoxi C_{1-6} , más
particularmente un metoxi o fluoroalquilo C_{1-6} , más
particularmente un trifluorometilo;
 R_6 representa un grupo fenilo;
30 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;
 R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} .

Entre los compuestos de fórmula general (I), un tercer
sub-grupo de compuestos está constituido por compuestos para
35 los que:

n, p, A, X, Y, Z, o, r, s, G, R₁, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son tales como se han definido en la fórmula general (I) o en los subgrupos tales como se han definido anteriormente;

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

- 5 R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, más particularmente un metilo, cicloalquilo C₃₋₇, más particularmente un ciclopropilo, o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, más particularmente un -CH₂-ciclopropilo.

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

- 4-(2-bifenil-3-iletíl)piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-(2-bifenil-4-iletíl)piperazin-1-carboxilato de 2-
- 15 (metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[2-(1-naftil)etil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-{2-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 20 - 4-{2-[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]etil}piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-(3-bifenil-3-ilpropil)piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-(3-bifenil-4-ilpropil)piperazin-1-carboxilato de 2-
- 25 (metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilpropil)piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[3-(3'-clorobifenil-3-il)-propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 30 - 4-[3-(4'-clorobifenil-3-il)-propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[3-(3'-metoxibifenil-3-il)-propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[3-(4'-metoxibifenil-3-il)-propil]piperazin-1-
- 35 carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,

- 4-[3-(3'-clorobifenil-4-il)-propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[3-(4'-clorobifenil-4-il)-propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 5 - 4-[3-(2-naftil)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-{3-[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]propil}piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-{3-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]propil}piperazin-1-
- 10 carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[4-(3-clorofenil)butil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[4-(4-clorofenil)butil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 15 - 4-{4-[3'-(trifluorometil)fenil]butil}-1-piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-{4-[4'-(trifluorometil)fenil]butil}-1-piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]but-3-in-1-il}piperazin-1-
- 20 carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[5-(3-clorofenil)pent-4-in-1-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[5-(2,4-diclorofenil)pent-4-in-1-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 25 - 4-[5-(2,5-diclorofenil)pent-4-in-1-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[5-(3,4-diclorofenil)pent-4-in-1-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)pent-4-in-1-il]piperazin-1-
- 30 carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[3-(2-clorofenoxi)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[3-(3-clorofenoxi)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 35 - 4-[3-(4-clorofenoxi)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-

- (metilamino)-2-oxoetilo,
- 4-[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
 - 4-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
 - 4-[3-(2,5-diclorofenoxi)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
 - 4-[3-(2,6-diclorofenoxi)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, y
 - 4-[3-(3,5-diclorofenoxi)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Los compuestos de fórmula general (I) pueden existir igualmente en forma de estereoisómeros *cis* (Z) o *trans* (E). Estos estereoisómeros, 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 a ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman igualmente 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. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

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 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, ter-butilo, pentilo o hexilo;
- alquilenos, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquilenos C_{1-3} representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un 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;
- alquilenos C_2 , un grupo alifático de 2 átomos de carbono, insaturado divalente, más particularmente un etileno,
- alquilenos C_2 , un grupo $-C\equiv C-$;
- alcoxi, un grupo $-O-$ alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- tioalquilo, un grupo $-S-$ alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- fluoroalquilo, un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- fluoroalcoxi, un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- fluorotioalquilo, un grupo tioalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;

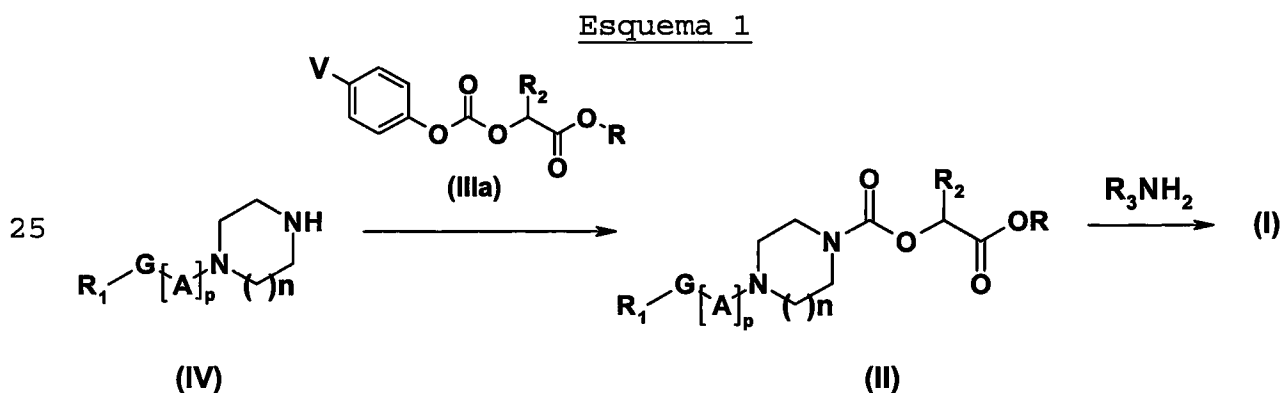
98

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

Los compuestos de la invención se pueden preparar según diferentes métodos ilustrados por los siguientes esquemas.

5 Así, según un primer método (esquema 1) los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar haciendo reaccionar una amina de fórmula general (IV), en la que R_1 , G, A, p y n son tales como se han definido en la fórmula general (I), con un carbonato de fórmula general (IIIa) en la que V representa
10 un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R_2 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo. El carbamato-éster de fórmula general (II) obtenido de esta manera se transforma a continuación en un compuesto de fórmula general (I), por aminólisis mediante una
15 amina de fórmula general R_3NH_2 en la que R_3 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.

20



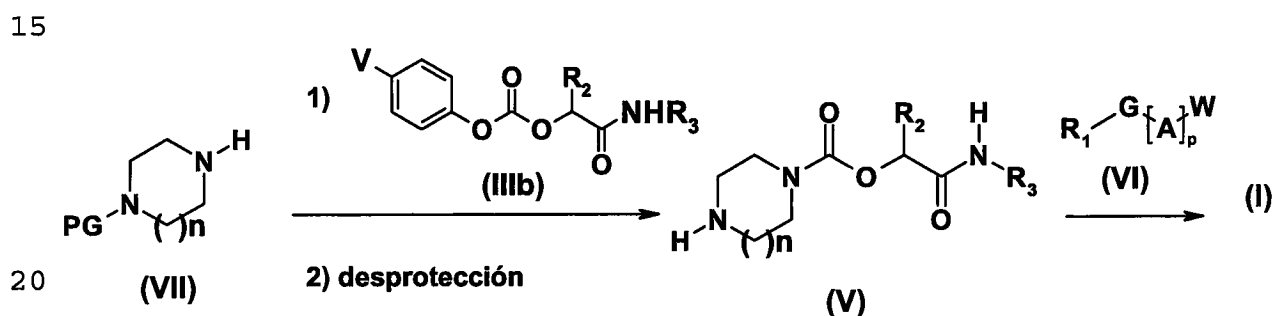
30 Otro método (esquema 2) de obtención de los compuestos de fórmula general (I) consiste en hacer reaccionar un derivado de piperazina o de homopiperazina de fórmula general (VII) en la que PG representa un grupo protector, tal como un ter-butiloxycarbonil (Boc), con un carbonato de fórmula
35 general (IIIb) en la que V representa un átomo de hidrógeno o

un grupo nitro y R_2 y R_3 son tales como se han definido en la fórmula general (I), y luego desproteger el compuesto resultante, por ejemplo en presencia de una disolución de ácido clorhídrico en un disolvente, tal como el isopropanol.

5 La carbamato-amida de fórmula general (V) así obtenida se transforma a continuación en el compuesto de fórmula general (I), por reacción con un derivado de fórmula general (VI) en la que R_1 , G, p y A son tales como se han definido en la fórmula general (X) y W representa un átomo de cloro, bromo o

10 yodo o un grupo mesilato o tosilato. La reacción de N-alquilación se puede realizar en un disolvente, tal como el acetonitrilo o el tolueno, en presencia de una base, tal como el carbonato de potasio o la diisopropiletilamina.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula general (I), (II) y (IV), en los que R_1 representa un grupo de tipo arilo-arilo, arilo-heteroarilo, heteroarilo-arilo o heteroarilo-heteroarilo,

25 también pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula general (I), (II) o (IV) correspondientes, para los que R_2 está sustituido con un átomo de cloro, bromo, yodo o con un grupo triflato en la posición en la que debe introducirse el grupo R_6 , con un derivado del ácido aril- o

30 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).

35 Los carbonatos de fórmula general (IIIa) y (IIIb) se

pueden preparar según cualquier método descrito en la bibliografía, por ejemplo por reacción de un alcohol de fórmula general respectiva $\text{HOCHR}_2\text{COOR}$, en la que R representa un grupo metilo o etilo, o $\text{HOCHR}_2\text{CONHR}_3$, en la que R_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), con el cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como la trietilamina o la diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula general (IV), (VI) y (VII) así como las aminas de fórmula general R_3NH_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.

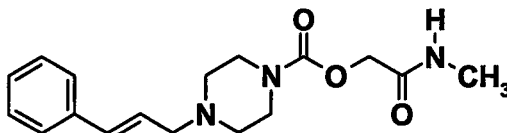
La invención, según otro de sus aspectos, tiene como objetivo igualmente los compuestos de fórmula (II) y (V). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos siguientes 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 purezas de los compuestos obtenidos.

PF(°C) representa el punto de fusión en grados Celsius. Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la primera columna de la siguiente tabla.

Ejemplo 1 (Compuesto N° 85)

trans-4-(3-fenilprop-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



1.1. *trans*-4-(3-fenilprop-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(etoxi)-2-oxoetilo

Se calienta a 80°C durante una noche una disolución de
5 1,40 g (6,93 mmoles) de *trans*-1-cinamilpiperazina y de 1,74 g
(7,76 mmoles) de {[feniloxi]carbonil]oxi}acetato de etilo
(*J. Med. Chem.*, 1999, 42, 277-290) en 15 ml de tolueno. Se
evapora a sequedad y se recoge en 50 ml de acetato de etilo.
Se lava con 2 veces 20 ml de agua y 1 vez 10 ml de una
10 disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre
sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el
residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con
una mezcla 50/50 de ciclohexano y acetato de etilo y luego
con acetato de etilo para obtener 0,814 g de producto en
15 forma de un aceite amarillo pálido.

1.2. *trans*-4-(3-fenilprop-2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven 0,8 g (2,4 mmoles) de *trans*-4-(3-fenilprop-
2-en-1-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(etoxi)-2-oxoetilo,
20 obtenido en la etapa 1.1, en 10 ml de una disolución 2M de
metilamina (20 mmoles) en metanol. Se deja reaccionar durante
una hora y media a temperatura ambiente y después se evapora
a sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en
gel de sílice eluyendo en primer lugar con acetato de etilo y
25 luego con una mezcla 90/10 de acetato de etilo y metanol. Se
obtienen 0,548 g de polvo blanco.

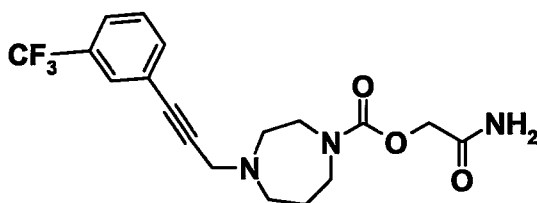
Punto de Fusión (°C): 109-111.

LC-MS: M+H = 318.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm): 7,80 (s ancho, 1H); 7,50 -
30 7,15 (m, 5H); 6,55 (d, 1H); 6,25 (td, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,40
(m, 4H); 3,10 (d, 2H); 2,60 (d, 3H); 2,40 (m, 4H).

Ejemplo 2 (compuesto N° 99)

4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-il}-1,4-diazepan-1-
35 carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo



5

2.1. 4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-in-1-il}-1,4-diazepan-1-carbaldehído

10 Se calienta a 80°C una mezcla de 1,28 g (10 mmoles) de 1,4-diazepan-1-carbaldehído y 0,33 g (11 mmoles) de paraformaldehído en 13 ml de dioxano hasta la obtención de una disolución homogénea. Se añaden 1,70 g (10 mmoles) de 3-trifluorometilfenilacetileno en disolución en 7 ml de dioxano

15 y 1,81 g (10 mmoles) de diacetato de cobre. Se calienta a 80°C durante 4 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 75 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 25 ml de una disolución de amoniaco al 30% y luego con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio.

20 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 98/2/0,2, después 96/4/0,4 y 94/6/0,6 de diclorometano, metanol y amoniaco al 30% para obtener 2,67 g de producto en forma de un aceite amarillo.

25

2.2. 4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-in-1-il}-1,4-diazepan

Se disuelven 2,63 g (8,48 mmoles) de 4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-in-1-il}-1,4-diazepan-1-carbaldehído,

30 obtenido en la etapa 2.1, en 7,5 ml de metanol. Se añaden 3,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (30 mmoles) al 35% y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría a temperatura ambiente. Se diluye con 20 ml de agua y 75 ml de diclorometano. Se decanta y luego se extrae la fase acuosa

35 con 2 veces 25 ml de diclorometano. Se lavan las fases

orgánicas con 25 ml de agua y luego con 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para obtener 2,25 g del producto en forma de un aceite rojo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

2.3. 4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-in-1-il}-1,4-diazepan-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se calienta a 60°C durante una noche una disolución de 2,25 g (7,95 mmoles) de 4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-in-1-il}-1,4-diazepan, obtenido en la etapa 2.2, y de 2,68 g (11,9 mmoles) de {[(feniloxi)carbonil]oxi}-acetato de etilo en 10 ml de tolueno. Se añaden 5 g de sílice y se evapora a sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 60/40 y luego 40/60 de ciclohexano y acetato de etilo y luego con acetato de etilo para obtener 2,42 g del producto en forma de un aceite naranja.

2.4. 4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-in-1-il}-1,4-diazepan-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelven 0,77 g (1,87 mmoles) de 4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-in-1-il}-1,4-diazepan-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, obtenido en la etapa 2.3, en 14 ml de una disolución 7M de amoníaco (98 mmoles) en metanol. Se deja reaccionar durante una noche a temperatura ambiente y luego se añaden 2 g de sílice y se evapora a sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3/0,3, después 95/5/0,5 y 93/7/0,7 de diclorometano, metanol y amoníaco al 30%. Se recristaliza a continuación en una mezcla de acetato de etilo y diisopropiléter para obtener 0,57 g de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 102-104.

LC-MS: M+H = 384.

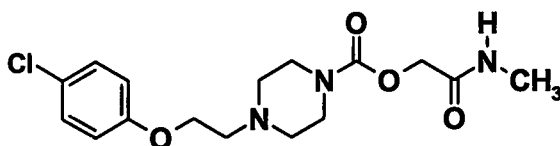
RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,70 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,45

104

(d, 1H); 6,15 (m ancho, 1H); 5,50 (m ancho, 1H); 4,65 (s, 2H); 3,65 (m+s, 6H); 2,85 (m, 4H); 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 3 (compuesto N° 130)

5 **4-{2-[(4-clorofenil)oxi]etil}piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



10

3.1. Carbonato de 4-nitrofenilo y de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una suspensión de 2,62 g (29,4 mmoles) de 2-hidrox-N-
15 metilacetamida y 16,5 g (58,7 mmoles) de diisopropiletilamina
en soporte (Ps-DIEA de Argonaut, carga = 3,56 mmoles/g) en
250 ml de diclorometano, se añaden en porciones pequeñas y a
temperatura ambiente, 5,93 g (29,4 mmoles) de cloroformiato
de 4-nitrofenilo. Se mantiene la agitación orbital a
20 temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra la resina,
se lava con 150 ml de diclorometano y se concentra el
filtrado a presión reducida. Se obtienen 6 g de producto en
forma de un sólido amarillo claro que se utiliza tal cual en
la etapa siguiente.

25

3.2. Piperazin-1,4-dicarboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución enfriada a 0°C de 1,1 g (3 mmoles) de
carbonato de 4-nitrofenilo y de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
30 preparado en la etapa 3.1, en 10 ml de 1,2-dicloroetano, se
añade gota a gota y a aproximadamente 0°C, una disolución de
0,53 g (2,85 mmoles) de piperazin-1-carboxilato de 1,1-
dimetiletilo en 5 ml de 1,2-dicloroetano. Se mantiene la
agitación a 0°C durante 1 hora y después a temperatura
35 ambiente durante 3 horas.

Se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y ciclohexano y luego se aumenta progresivamente el gradiente para terminar con acetato de etilo. Se tritura en diisopropiléter para obtener 0,61 g de producto en forma de sólido blanco que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

3.3. Hidrocloruro de piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución de 2,68 g (8,9 mmoles) piperazin-1,4-dicarboxilato de 1,1-dimetilamino y de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, obtenido según la etapa 3.2., en 25 ml de diclorometano, se añaden 25 ml de una disolución de ácido clorhídrico 6N en isopropanol. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separa la fase orgánica por filtración a través de un cartucho hidrófobo y se concentra el filtrado a presión reducida. Después de trituración en isopropanol, se obtienen 2,05 g de producto.

Punto de Fusión (°C): 167-169°C

3.4. 4-{2-[(4-clorofenil)oxi]etil}piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se calienta a 85°C durante 16 horas una disolución de 0,073 g (0,3 mmoles) de hidrocloruro de piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo preparado en la etapa 3.3, 0,13 g (0,9 mmoles) de carbonato de potasio y 0,069 g (0,29 mmoles) de 1-(2-bromo-etoxi)-4-clorobenceno en 3 ml de acetonitrilo.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtran los minerales a través de un cartucho provisto de una frita que contiene celita. Se lava con acetona y se concentra a presión reducida. Después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y metanol, seguido de cristalización en diisopropiléter, se obtienen

0,089 g de producto en forma de sólido blanco.

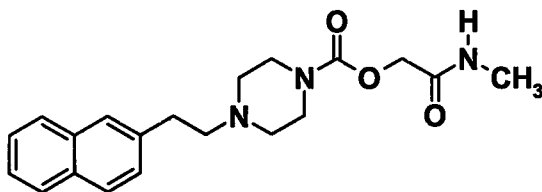
LC-MS: M+H = 356.

Punto de fusión: 159-161°C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,25 (dd, 2H); 6,85 (dd, 2H);
 5 6,05 (s ancho, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,10 (t, 2H); 3,55 (m, 4H);
 2,90 (d, 3H); 2,85 (t, 2H); 2,60 (m, 4H).

Ejemplo 4 (compuesto N° 25)

4-(2-naftalen-2-iletíl)piperazin-1-carboxilato de 2-
 10 (metilamino)-2-oxoetilo



15

A una disolución enfriada a 0°C de 0,13 g (0,75 mmoles) de 2-naftalen-2-iletanol y de 0,19 ml (1,13 mmoles) de diisopropiletilamina en 7,5 ml de diclorometano, se le añaden 0,07 ml (0,9 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Se
 20 mantiene la agitación en frío durante 0,5 horas y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra a presión reducida.

Se recoge el residuo en 5 ml de acetonitrilo, se añaden 0,12 g (0,5 mmoles) de hidrocloreuro de piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo preparado según el
 25 ejemplo 3.3, y 0,20 g (1,5 mmoles) de carbonato de potasio. Se calienta a 70°C durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida. El residuo se pone en suspensión en diclorometano y se lava con
 30 agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se recupera la fase orgánica por filtración sobre una membrana hidrófoba y se concentra el filtrado a presión reducida. Después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y metanol, seguida de

cristalización en diisopropiléter, se obtienen 0,069 g de producto en forma de sólido blanco.

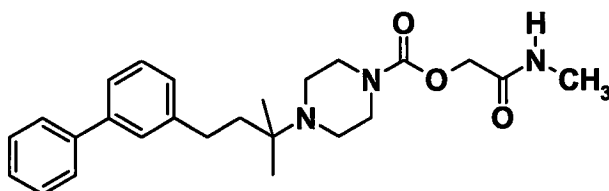
LC-MS: M+H = 356.

Punto de fusión: 133-135°C.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,85 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,55-7,30 (m, 3H); 6,05 (s ancho, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,05-2,65 (m, 7H); 2,55 (m, 4H).

Ejemplo 5 (compuesto N° 50)

10 **hidrocloruro de 4-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilpropil) piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



5.1. 1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)piperazina

15 Se disuelven 0,756 g (6 mmoles) de acetato de 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo (*J. Org. Chem.* 1994, 59, 2282-2284) y 2,235 g (12 mmoles) de piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 9 ml de tetrahidrofurano y luego se añaden 0,059 g (0,6 mmoles) de cloruro cuproso. Se calienta a
20 reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añaden 100 ml de acetato de etilo, 10 ml de hidróxido de sodio acuoso 1N y 2 ml de amoníaco al 30%. Se decanta la fase orgánica, se lava con 2 veces 10 ml de agua y después con 10 ml de una disolución acuosa saturada
25 de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 85/15, y luego 75/25 y 65/35 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,19 g (4,71 mmoles) de producto en forma de un sólido amarillo
30 pálido.

Punto de fusión: 106-109°C.

5.2. 1-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilprop-2-in-1-il)-4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazina

5 Se disuelven 1,05 g (4,5 mmoles) de 3-bromo-bifenilo y 0,9 g (3,6 mmoles) de 1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)piperazina, preparado en la etapa 5.1, 0,75 ml (5,38 mmoles) de trietilamina y 0,028 g (0,11 mmoles) de trifenilfosfina en 8 ml de tetrahidrofurano. Se añaden, en 10 atmósfera de argón, 0,126 g (0,18 mmoles) del complejo dicloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio. Se agita durante 15 minutos y luego se añaden 0,014 g (0,07 mmoles) de yoduro cuproso. Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y luego a 60°C durante la noche. Después de 15 enfriamiento a temperatura ambiente, se diluye con 25 ml de acetato de etilo y se filtra sobre papel. Se lava el sólido con 4 veces 10 ml de acetato de etilo. Se añaden 4 g de sílice al filtrado y se evapora a sequedad. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una 20 mezcla 90/10 y luego 80/20 y 70/30 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 0,90 g (2,22 mmoles) de producto en forma de un aceite naranja.

5.3 4-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilpropil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

25 Se disuelven 0,87 g (2,15 mmoles) de 1-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilprop-2-in-1-il)-4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazina, preparada en la etapa 5.2, en una mezcla de 5 ml de metanol y 15 ml de acetato de etilo. Se añaden 0,2 g de 30 óxido de platino y se agita en atmósfera de hidrógeno a 40 psi durante 6 horas. Se filtra sobre papel y se lava con 3 veces 10 ml de acetato de etilo. Se añaden 2 g de sílice al filtrado y se evapora a sequedad. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10 35 y luego 85/15 y 80/20 de ciclohexano y acetato de etilo para

obtener 0,36 g (0,88 mmoles) de producto en forma de un aceite incoloro.

5.4. 1-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilpropil)piperazina

Se añaden 0,65 ml (8,4 mmoles) de ácido trifluoroacético a una disolución de 0,35 g (0,86 mmoles) de 4-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilpropil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 5.3, en 5 ml de diclorometano. Se agita durante 2 horas y luego se vuelven a añadir 0,65 ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante 2 horas suplementarias y luego se diluye con 10 ml de 1,2-dicloroetano y se evapora a sequedad. Se recoge el residuo con una mezcla de 50 ml de diclorometano y 20 ml de una disolución acuosa al 15% de hidróxido de sodio. Se decanta y se extrae la fase acuosa con 2 veces 20 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con 10 ml de agua y luego con 20 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar 0,25 g (0,81 mmoles) del producto en forma de un aceite amarillo.

5.5. Hidrocloruro de 4-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilpropil)piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se calienta a 60°C durante una noche una disolución de 0,25 g (0,81 mmoles) de 1-(3-bifenil-3-il-1,1-dimetilpropil)piperazina, preparado en la etapa 5.4, y 1,5 g (1,22 mmoles) de {[feniloxi]carbonil]oxi}acetato de etilo y luego se evapora a sequedad. Se vuelve a disolver el residuo en una mezcla de 4 ml de una disolución de metilamina 2M (8 mmoles) en tetrahidrofurano y 2 ml de etanol. Se deja reaccionar durante una noche y luego se añade 1 g de sílice y se evapora. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 y luego 96/4 y 94/6 de diclorometano y metanol para obtener 0,23 g (0,54 mmoles) de producto en forma de una goma incolora.

Se vuelve a disolver el producto en 5 ml de acetato de etilo y se añade 1 ml de una disolución de ácido clorhídrico 5N en isopropanol. Se evapora a sequedad. Se recoge el residuo en 15 ml de acetato de etilo caliente. Se filtra el sólido, se
 5 le lava con 2 veces 3 ml de acetato de etilo y se seca para obtener 0,215 g (0,46 mmoles) de producto en forma de polvo blanco.

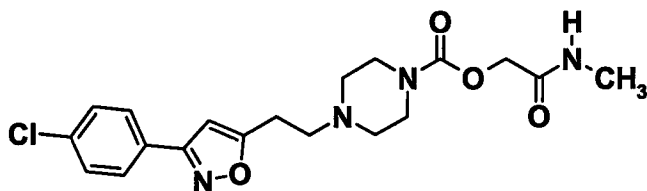
LC-MS: M+H = 424.

Punto de fusión: 212-216 °C (desc.).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 12,50 (s ancho, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,40 (m, 6H); 7,20 (d, 1H); 6,05 (s ancho, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,30-4,10 (m, 4H); 3,55 (s ancho, 2H); 3,05-2,75 (m+d, 5H); 2,15 (m, 2H); 1,70 (s, 8H).

15 **Ejemplo 6** (Compuesto N° 29)

4-{2-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



6.1. 2-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]etanol

20 Se añaden gota a gota 1,63 ml (11,58 mmoles) de trietilamina a una disolución de 1,18 ml (15,57 mmoles) de but-4-in-1-ol y de 2,0 g (10,52 mmoles) de cloruro de 4-cloro-N-hidroxibencenocarboximidoilo (*J. Med. Chem.* 1998, 41, 4556-4566) en 30 ml de diclorometano enfriado en un baño de
 25 hielo. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de diclorometano, se lava con 2 veces 50 ml de agua y después con 50 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel
 30 de sílice eluyendo con una mezcla 80/20 y luego 70/30 de

ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,1 g (4,91mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 65-67°C.

6.2. 4-{2-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución de 0,100 g (0,447 mmoles) de 2-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]etanol, preparado en la etapa 6.1, y 0,082 ml (0,47 mmoles) de diisopropiletilamina en 5 ml de diclorometano, se le añaden 0,036 ml (0,469 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se concentra a presión reducida.

Se recoge el residuo en 5 ml de acetonitrilo, se añaden 0,107 g (0,45 mmoles) de hidroccloruro de piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo preparado según el ejemplo 3.3, y 0,186 g (1,35 mmoles) de carbonato de potasio. Se calienta a 75°C durante 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava con agua y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se evapora y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano y luego con una mezcla 90/10 de diclorometano y metanol. Se obtienen 0,054 g (0,132 mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

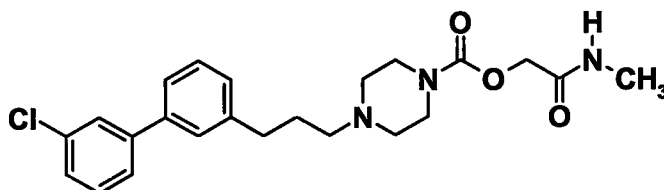
LC-MS: M+H = 407.

Punto de fusión: 130-132°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,85 (d, 2H); 7,75 (máscico, 1H); 7,55 (d, 2H); 6,85 (s, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,40 (m, 4H); 2,95 (t, 2H); 2,70 (t, 2H); 2,55 (d, 3H); 2,40 (m, 4H).

Ejemplo 7 (compuesto N° 52)

4-[3-(3'-Cloro-bifenil-3-il)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



7.1. 3-(3-Bromo-fenil)propan-1-ol

5 A una suspensión de 1,84 g (8 mmoles) de ácido 3-(3-bromo-fenil)propiónico y de 0,91 g (24 mmoles) de borohidruro de sodio en 20 ml de THF, enfriado a 0°C, se le añade en pequeñas porciones 3,2 ml (25 mmoles) del complejo trifluoroborano-dietiléter. Se mantiene la agitación en frío
10 durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfría el medio de reacción a 0°C y se neutraliza a pH 7~8 por adición de una disolución 1N de hidróxido de sodio acuoso. Se concentra a presión reducida y luego se recoge el residuo en agua. Se extrae con diclorometano y se seca sobre
15 sulfato de sodio. Después de filtración, la fase orgánica se concentra a presión reducida. Se obtienen 1,62 g (7,53 mmoles) de producto en forma de aceite que se usa tal cual en la siguiente etapa.

20 7.2. 4-[3-(3-bromo-fenil)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución de 1,57 g (6,7 mmoles) de 3-(3-bromofenil)propan-1ol, preparado en la etapa 7.1, y 1,73 ml (10,1 mmoles) de diisopropiletilamina en 38 ml de
25 diclorometano, enfriada a 0°C, se le añaden 0,63 ml (8,14 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Se mantiene la agitación en frío durante 0,5 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra a presión reducida y luego se pone el residuo en suspensión en 35 ml de
30 acetonitrilo. Se añaden 1,34 g (5,35 mmoles) de hidrocloreuro

de piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
preparado según el ejemplo 3.3, y 2,2 g (16 mmoles) de
carbonato de potasio. Se calienta a 75°C durante 16 horas.
Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se concentra
5 a presión reducida y luego se recoge el residuo en agua. Se
extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato de sodio.
Después de filtración, la fase orgánica se concentra a
presión reducida. Se purifica el residuo mediante
cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2
10 de diclorometano y metanol. Después de cristalización en
diisopropiléter, se obtienen 0,84 g (2,10 mmoles) de
cristales blancos.

7.3. 4-[3-(3'-cloro-bifenil-3-il)propil]piperazin-1-
15 carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una suspensión de 0,14 g (0,35 mmoles) de 4-[3-(3-
bromo-fenil)propil]piperazin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-
2-oxoetilo, preparado en la etapa 7.2, en una mezcla de 4 ml
de tolueno y 0,6 ml de etanol, se añaden 0,08 g (0,07 moles)
20 del complejo tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, 1,05 ml
(2,1 mmoles) de una disolución acuosa 2M de carbonato de
sodio y 0,22 g (1,4 mmoles) de ácido 3-cloro-bencenoborónico.
Se calienta a 150°C con irradiación de microondas durante 5
minutos y se recupera la fase orgánica por filtración en un
25 cartucho provisto de una fritada y que contiene celita y
sulfato de sodio. Se lava con tolueno y se concentra el
filtrado a presión reducida. El producto se purifica mediante
cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10
de acetato de etilo y de metanol. Se recoge a continuación en
30 n-heptano para obtener 0,086 g (0,18 mmoles) de producto en
forma de cristales blancos.

LC-MS: M+H = 430.

Punto de fusión: 82-85°C.

RMN ^1H δ (ppm): 7,35 (m, 8H); 6,05 (s ancho, 1H); 4,6
35 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 2,85 (d, 3H); 2,75 (t, 2H); 2,45 (m,

174

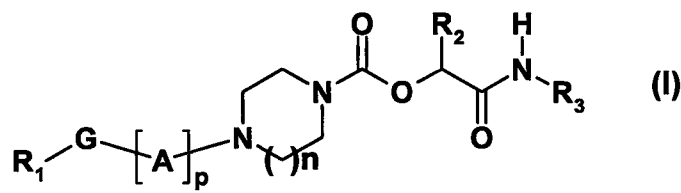
6H); 1,9 (m, 2H).

La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

5 En la columna «base o sal», «base» representa un compuesto en forma de base libre, mientras que «HCl» representa un compuesto en forma de hidrocloreuro.

Tabla 1

10



15

Nº	R ₁	G	[A] _p	N	R ₂	R ₃	PF (°C) (o M+H)	base o sal
1.	2-F-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	196-200	HCl
2.	2-Cl-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	212-217	HCl
3.	3-F-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	161-166	HCl
4.	3-I-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	(418)	base
5.	3-Cl-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	203-207	HCl
6.	4-Cl-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	112-115	HCl
7.	4-CH ₃ O-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	155-159	HCl
8.	4-(fenilCH ₂ O)- fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	172-178	HCl
9.	4-(CH ₃) ₂ CH- fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	104-108	HCl
10.	3-fenil-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	111-114	HCl
11.	4-fenil-fenil	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	173-179	HCl
12.	naftalen-1-ilo	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	143-145	base
13.	naftalen-2-ilo	enlace	CH ₂	1	H	-CH ₃	184-186	HCl
14.	fenil	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	167-169	base
15.	3-Br-fenil	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	(384)	base

N°	R ₁	G	[A] _p	N	R ₂	R ₃	PF (°C) (o M+H)	base o sal
16.	4-Br-fenil	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	(384)	base
17.	4-CH ₃ O-fenil	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	124-126	base
18.	3-fenil-fenil	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	118-120	base
19.	4-fenil-fenil	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	148-150	base
20.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	H	125-127	base
21.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	109-112	base
22.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₂ CH ₃	113-115	base
23.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	ciclo propilo	125-127	base
24.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₂ - ciclo propilo	113-115	base
25.	naftalen-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	133-135	base
26.	naftalen-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	H	H	115-119	base
27.	indol-3-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	121-123	base
28.	3-(4-Cl-fenil)- 1H-metil- pirazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	141-143	base
29.	3-(4-Cl-fenil)- isoxazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	130-132	base
30.	5-(4-Cl-fenil)- isoxazol-3-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	146-148	base
31.	6-(4-Cl-fenil)- pirimidin-4-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	132-134	base
32.	1,1- difenilmetil	enlace	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	86-88	base
33.	fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	315-317	HCl
34.	3-Cl-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	85-87	base
35.	4-Cl-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	115-117	base
36.	3-Br-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	(398)	base
37.	4-Br-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	(398)	base
38.	3-CN-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	107-109	base

N°	R ₁	G	[A] _p	N	R ₂	R ₃	PF (°C) (o M+H)	base o sal
39.	3-CF ₃ -fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	98-100	base
40.	4-CF ₃ -fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	85-87	base
41.	2-Cl,4-Cl-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	103-105	base
42.	2-Cl,5-Cl-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	H	128-130	base
43.	2-Cl,5-Cl-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	121-123	base
44.	pirimidin-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	103-105	base
45.	pirimidin-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	116-118	base
46.	tiazol-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	83-85	base
47.	2-fenil-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	(396)	base
48.	3-fenil-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	99-101	base
49.	4-fenil-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	110-113	base
50.	3-fenil-fenil	enlace	-(CH ₂) ₂ - C(CH ₃) ₂	1	H	-CH ₃	212-216	HCl
51.	4-fenil-fenil	enlace	-(CH ₂) ₂ - C(CH ₃) ₂	1	H	-CH ₃	101-103	base
52.	3-(3-Cl-fenil)- fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	82-85	base
53.	3-(4-Cl-fenil)- fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	136-138	base
54.	3-(3-CH ₃ O- fenil)-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	(426)	base
55.	3-(4-CH ₃ O- fenil)-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	135-137	base
56.	3-(3-CN-fenil)- fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	152-154	base
57.	3-(4-CN-fenil)- fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	137-139	base
58.	4-(3-Cl-fenil)- fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	101-103	base
59.	4-(4-Cl-fenil)- fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	125-128	base
60.	4-(3-CH ₃ O-	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	97-100	base

118
117

N°	R ₁	G	[A] _p	N	R ₂	R ₃	PF (°C) (o M+H)	base o sal
	fenil)-fenil							
61.	4-(4-CH ₃ O-fenil)-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	128-130	base
62.	4-(3-CN-fenil)-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	108-110	base
63.	4-(4-CN-fenil)-fenil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	148-150	base
64.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	104-106	HCl
65.	naftalen-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	110-112	base
66.	3-(4-Cl-fenil)-1H-metil-pirazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	157-159	base
67.	5-(4-Cl-fenil)-isoxazol-3-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	125-127	base
68.	3-(4-Cl-fenil)-isoxazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	H	132-134	base
69.	3-(4-Cl-fenil)-isoxazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	108-110	base
70.	3-(naftalen-2-il)-isoxazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	71-73	base
71.	1,1-di-(4-F-fenil)metil	enlace	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	(446)	base
72.	3-Cl-fenil	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	103-105	base
73.	4-Cl-fenil	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	120-122	base
74.	3-CN-fenil	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	127-129	base
75.	3-CF ₃ -fenil	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	98-100	base
76.	4-CF ₃ -fenil	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	129-131	base
77.	pirimidin-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	141-143	base
78.	pirimidin-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	114-116	base
79.	tiazol-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	93-95	base
80.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	90-92	base

118

N°	R ₁	G	[A] _p	N	R ₂	R ₃	PF (°C) (o M+H)	base o sal
81.	naftalen-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	109-111	base
82.	2-fenil-fenil	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	92-94	base
83.	3-fenil-fenil	enlace	(CH ₂) ₄	1	H	-CH ₃	97-99	base
84.	fenil	enlace	CH=CHCH ₂ (E)	1	H	H	115-117	base
85.	fenil	enlace	CH=CHCH ₂ (E)	1	H	-CH ₃	109-111	base
86.	3-Cl-fenil	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	114-116	base
87.	4-Cl-fenil	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	127-129	base
88.	3-CF ₃ -fenil	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	131-133	base
89.	4-CF ₃ -fenil	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	125-127	base
90.	3-CN-fenil	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	134-140	base
91.	pirimidin-2-ilo	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	137-139	base
92.	pirimidin-5-ilo	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	151-153	base
93.	tiazol-2-ilo	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	111-113	base
94.	naftalen-1-ilo	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	131-134	base
95.	naftalen-2-ilo	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	(366)	base
96.	2-fenil-fenil	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	(392)	base
97.	3-fenil-fenil	enlace	C≡CCH ₂	1	H	-CH ₃	125-127	base
98.	4-fenil-fenil	enlace	C≡CC(CH ₃) ₂	1	H	-CH ₃	137-139	base
99.	3-CF ₃ -fenil	enlace	C≡CCH ₂	2	H	H	102-104	base
100.	3-CF ₃ -fenil	enlace	C≡CCH ₂	2	H	-CH ₃	92-94	base
101.	3-Cl-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	115-117	base
102.	4-Cl-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	141-143	base
103.	3-CF ₃ -fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	93-95	base
104.	4-CF ₃ -fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	142-144	base
105.	3-CN-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	144-146	base
106.	pirimidin-2-ilo	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	120-122	base
107.	pirimidin-5-ilo	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	159-161	base
108.	tiazol-2-ilo	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	103-105	base
109.	naftalen-1-ilo	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	99-101	base
110.	naftalen-2-ilo	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	140-142	base

N°	R ₁	G	[A] _p	N	R ₂	R ₃	PF (°C) (o M+H)	base o sal
111.	2-fenil-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	(406)	base
112.	3-fenil-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	102-104	base
113.	3-Cl-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	79-81	base
114.	4-Cl-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	126-128	base
115.	2-F,4-Cl-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	131-133	base
116.	2-Cl,4-F-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	133-135	base
117.	2-Cl,4-Cl-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	133-135	base
118.	2-Cl,5-Cl-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	110-112	base
119.	3-Cl,4-Cl-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	119-121	base
120.	3-Cl,4-F-fenil	enlace	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	98-100	base
121.	fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	233-235	base
122.	2-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	90-92	base
123.	2-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	184-186	HCl
124.	2-CN-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	109-111	base
125.	3-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	>300	HCl
126.	3-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	105-107	base
127.	3-CN-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	141-143	base
128.	4-F-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	134-136	base
129.	4-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	115-117	base
130.	4-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	159-161	base
131.	4-CN-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	145-147	base
132.	4-CN-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	138-140	base
133.	4-(CH ₃) ₃ C-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	111-113	HCl
134.	4-CF ₃ -fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	104-106	base
135.	4-CF ₃ O-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	96-98	base
136.	4-CF ₃ O-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	93-96	base
137.	2-Cl,3-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	136-138	base
138.	2-Cl,3-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	132-134	base
139.	2-Cl,4-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	178-180	base
140.	2-Cl,4-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	102-104	base
141.	3-Cl,4-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	128-130	base
142.	3-Cl,4-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	126-128	base

124
120

N°	R ₁	G	[A] _p	N	R ₂	R ₃	PF (°C) (o M+H)	base o sal
143.	3-Cl,5-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	111-113	base
144.	3-CF ₃ ,5-CF ₃ - fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	137-139	base
145.	3,4-(OCH ₂ O)- fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	139-141	base
146.	3-fenil-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	120-122	HCl
147.	3-fenil-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	143-145	HCl
148.	4-fenil-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	238-240	base
149.	4-fenil-fenil	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	130-132	base
150.	naftalen-1-ilo	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	116-118	base
151.	naftalen-1-ilo	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	135-137	base
152.	naftalen-2-ilo	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	88-90	base
153.	naftalen-2-ilo	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	118-120	base
154.	quinolin-6-ilo	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	203-205	base
155.	quinolin-6-ilo	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	126-128	base
156.	quinolin-8-ilo	O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	99-101	base
157.	fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	103-105	base
158.	2-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	119-121	base
159.	3-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	95-97	base
160.	4-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	116-118	base
161.	2-Cl,3-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	110-112	base
162.	2-Cl,4-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	115-117	base
163.	2-Cl,5-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	134-136	base
164.	2-Cl,6-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	100-102	base
165.	3-Cl,5-Cl-fenil	O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	121-123	base
166.	fenil	C = O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	141-143	base
167.	4-Cl-fenil	C = O	(CH ₂) ₂	1	H	-CH ₃	172-174	base
168.	fenil	C = O	(CH ₂) ₃	1	H	-CH ₃	110-112	base

Los compuestos de la invención han sido el objetivo de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de la enzima FAAH (amido-hidrolasa de ácidos grasos).

La actividad inhibidora se ha puesto de manifiesto en un ensayo radioenzimático basado en la medida del producto de la hidrólisis (etanolamina [$1\text{-}^3\text{H}$]) de la anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$] por la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 y *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1997), 283, 729-734). Así, se extirpan los cerebros de ratón (menos el cerebelo) y se conservan a -80°C . Los homogenados de las membranas se preparan extemporáneamente por homogenización de los tejidos en un Polytron en una disolución tampón de Tris-HCl 10mM (pH 8) que contiene NaCl 150mM y EDTA 1mM. 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 $1\text{-}^3\text{H}$] (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 , se detiene la reacción enzimática por adición de 140 μL de cloroformo/metanol (2:1). La mezcla se agita durante 10 minutos y se centrifuga durante 15 minutos a 3.500 g. Una alícuota (30 μL) de la fase acuosa que contiene la etanolamina [$1\text{-}^3\text{H}$] se cuenta por centelleo líquido. En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de CI_{50} (concentración que inhibe en 50% la actividad enzimática control de la FAAH) comprendidos entre 0,001 y $1\mu\text{M}$.

La tabla 2 siguiente presenta las CI_{50} de algunos compuestos según la invención.

Tabla 2

N° de compuesto	CI ₅₀
21	0,072 µM
48	0,050 µM
49	0,032 µM

5 Parece por lo tanto que los compuestos según 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 ensayo de analgesia.

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

 Por ejemplo, los compuestos n° 49 y n° 69 de la tabla reducen respectivamente en 43% y 47% el número de
25 estiramientos inducidos por PBQ, a la dosis 10 mg/kg p.o. 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 ésteres de diferentes ácidos grasos,
30 tales como la *N*-araquidonoiletanolamina (anandamida),

N-palmitoiletanolamina, N-oleoiletanolamina, oleamida o 2-araquidonoilglicerol. Estos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interaccionando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vanilloides.

5 Los compuestos de la invención bloquean esta vía de degradación y aumentan la tasa de estas sustancias endógenas en el tejido. Se pueden utilizar en la prevención y el tratamiento de las patologías en las que están implicados los cannabinoides endógenos y/o otros sustratos metabolizados por
10 la enzima FAAH. Por ejemplo se pueden citar las enfermedades y las afecciones siguientes: el dolor, principalmente los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos que incluyen las formas asociadas a los virus del herpes y a la diabetes, los dolores agudos o crónicos
15 asociados con las enfermedades inflamatorias: artritis, artritis reumatoide, osteo-artritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, dolores agudos o crónicos periféricos, vértigos, vómitos, nauseas en particular las derivadas de una
20 quimioterapia, los trastornos del comportamiento alimentario, en particular las anorexias y caquexias de varias naturalezas, las patologías neurológicas y psiquiátricas: temblores, disquinesias, distonías, espasticidad, comportamientos compulsivos y obsesivos, síndrome de
25 Tourette, todas las formas de depresión y ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis, enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones relacionadas con la
30 isquemia cerebral y con los traumatismos craneales y medulares, la epilepsia, los trastornos del sueño incluyendo las apneas del sueño, las enfermedades cardiovasculares, en particular la hipertensión, arterioesclerosis, crisis cardiaca, isquemias cardiacas, isquemia renal, los cánceres:
35 tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales,

tumores de próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, meduloepiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependiomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuroepiteliomas, tumor de la epífisis, endimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwennomas), los trastornos del sistema inmunitario, principalmente las enfermedades autoinmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren's, espondilartritis anquilosante, espondilartritis no diferenciada, enfermedad de Behcet, anemias autoinmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de implantes, enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria, 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 reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome de 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 gastrointestinales: síndrome de colon irritable, trastornos inflamatorios intestinales, úlceras, diarreas, incontinencia urinaria e inflamación vesical.

La utilización de los compuestos según la invención, en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención.

La invención también tiene como objetivo los medicamentos

que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición con un ácido o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran aplicación en terapéutica, principalmente en el
5 tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

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
10 de un compuesto según la invención, o una sal de adición con un ácido, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

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

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, chicles y
30 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. Para la aplicación tópica,
35 se pueden utilizar los compuestos según la invención en

cremas, pomadas o lociones.

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

	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
10	Croscaramelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

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

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

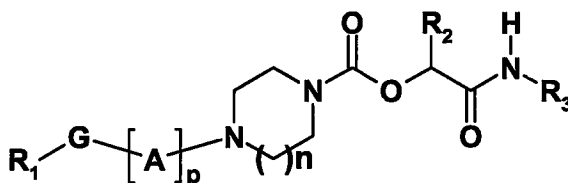
25 La invención según otro de sus aspectos, también se refiere a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, de una de sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptables, de un solvato o de un hidrato de dicho compuesto.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que responde a la fórmula (I):

5



10

(I)

en la que:

n representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

A se elige entre uno o varios grupos X , Y y/o Z ;

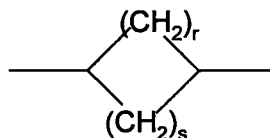
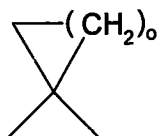
15 X representa un grupo metileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilenos C_{1-3} ;

Y representa bien un grupo alquenileno C_2 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7}

20 o cicloalquil C_{3-7} -alquilenos C_{1-3} ; o bien un grupo alquinileno C_2 ;

Z representa un grupo de fórmula:

25



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

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

30 G representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo SO , SO_2 , $C=O$ o $CH(OH)$;

R_1 representa un grupo R_4 opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R_5 y/o R_6 ;

35 R_4 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo,

- pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, naftalenilo, difenilmetilo, quinolinilo,
- 5 tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, cinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indanilo, indazolilo, isoindolilo,
- 10 bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo,
- 15 isoxazolopiridinilo o isotiazolopiridinilo;
- R_5 representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, tioalquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-6} , fluorotioalquilo C_{1-6} , NR_7R_8 , NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$, COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 ,
- 20 $SO_2NR_7R_8$ o $-O-(alquilenos C_{1-3})-O$;
- R_6 representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo; estando el o los grupos R_6 opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_5 idénticos o diferentes
- 25 el uno del otro;
- R_7 y R_8 representan, independientemente 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,
- 30 azepina o piperazina, estando este ciclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} o bencilo;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} ;
- 35 en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato

o de solvato.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- 5 n representa un número entero igual a 1 ó 2;
p representa un número entero que va de 1 a 7;
A se elige entre uno o varios grupos X y/o Y;
X representa un grupo metileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆;
10 Y representa bien un grupo alquenileno C₂ o bien un grupo alquinileno C₂;
G representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo C=O;
R₁ representa un grupo R₄ opcionalmente sustituido con uno o
15 varios grupos R₅ y/o R₆;
R₄ representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, difenilmetilo, quinolinilo, indolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo o tiazolilo;
R₅ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alquilo
20 C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₆, o -O-(alquilenos C₁₋₃)-O-;
R₆ representa un grupo fenilo, naftalenilo o benciloxi;
R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;
R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆,
25 cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃;
en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó
30 2, caracterizado porque:

- n representa un número entero igual a 1;
p representa un número entero que va de 1 a 4;
A se elige entre uno o varios grupos X y/o Y;
X representa un grupo metileno opcionalmente sustituido con
35 uno o dos grupos alquilo C₁₋₆;

Y representa un grupo alquinileno C_2 ;

G representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno;

R_1 representa un grupo R_4 opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R_5 y/o R_6 ;

5 R_4 representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo o isoxazolilo;

R_5 representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi C_{1-6} o fluoroalquilo C_{1-6} ;

R_6 representa un grupo fenilo;

10 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} ;

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

15

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

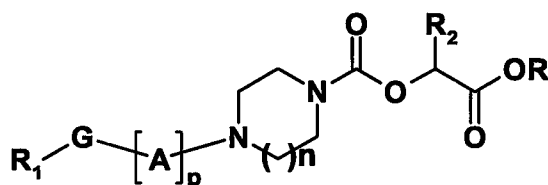
R_2 representa un átomo de hidrógeno;

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

20 cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} .

5. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la etapa que consiste en transformar el

25 carbamato-éster de fórmula general (II)



30

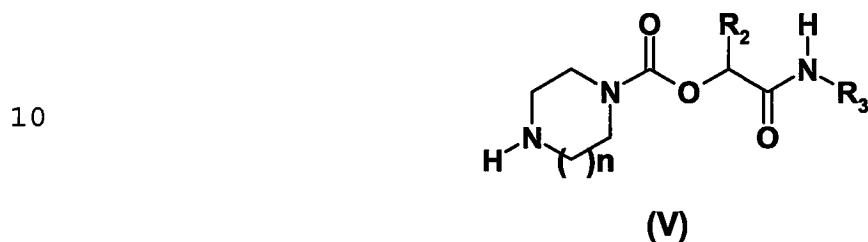
(II)

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

35 por aminolisis mediante una amina de fórmula general R_3NH_2 en

la que R_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

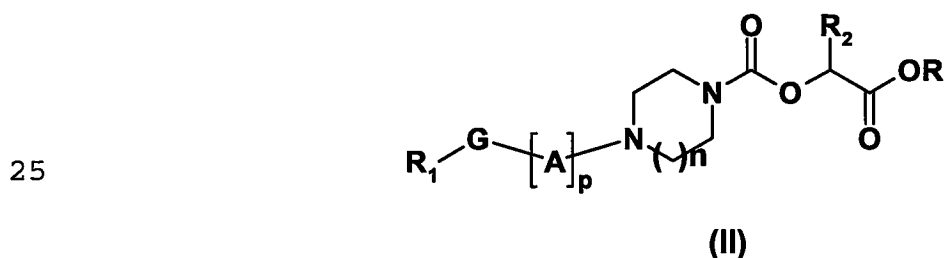
6. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la etapa que consiste en transformar la carbamato-amida de fórmula general (V)



en la que R_2 , R_3 y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, por reacción con un derivado de fórmula general $R_1-G-[A]_p-W$ (VI) en la que R_1 , G , p y A son tales como se han definido en la fórmula general (I) y W representa un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo mesilato o tosilato.

20

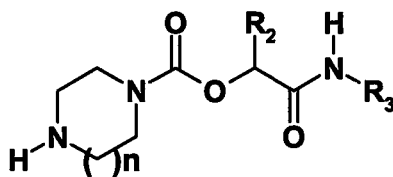
7. Compuesto que responde a la fórmula general (II):



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

30

8. Compuesto que responde a la fórmula general (V):



(V)

en la que R_2 , R_3 y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

9. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.

10. 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 adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una patología en la que están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

12. 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 farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o 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
5 alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias, virales o
bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis,
afecciones oculares, afecciones pulmonares, enfermedades
gastro-intestinales o incontinencia urinaria.

125
134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE PAGO No. 33.699
FECHA MAYO 6 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-083424- -00003-0000

Fecha: 2008-05-28 17:00:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 48

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELTER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773183	06/05/2008	49,376,500.00

CONCEPTO

INT. RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50000-01-43	12 MARCAS Y LEMAS CONCEPTUALES	103,000.00
	TOTAL :	103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL QUINIENTOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH DEL TITULO DE EXPEDIENTE No. _____

Cbo 14775-841-023-6