



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

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

1. EXPEDIENTE No.

06. 83424

4. TÍTULO

DERIVADOS DE ALQUILPIPERAZIN Y ALQUILHOMOPIPERAZIN

CARBOXILATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO

INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

5. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/495 // A61K31/506 //
A61P33/00 // A61P31/00 // A61P29/00
A61P25/00 // A61P37/00.

7. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS 75013, FRANCIA

14. APODERADO

EMILIO FERRERO

12. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438.019 de Usaquén

23/08/2006.

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-083424-00000-0000

Fac 2005-08-23 17:50:55 Dep. 2020 NUECRACIONES IN

TIT. 11 PATENTES Y

EYE: 375 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 80

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: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

 Dirección: 174 Avenue de France
Paris 75013
Francia

 Domicilio: Paris 75013
Francia

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyo.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

 1. **Ahmed ABOUABDELLAH**
2, rue des Eglantiers
Thiais 94320
Francia

 3. **Christian HOORNAERT**
49, avenue Aristide Briand
Antony 92160
Francia

 2. **Antonio ALMARIO GARCIA**
26, avenue Roger Salengro
Chatenay Malabry 92280
Francia

 4. **Adrien Tak LI**
14 rue Pierre Bonnard
Fontenay Aux Roses 92260
Francia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/000450

 Fecha: 25 de febrero de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/090322 A1

 Fecha: 29 de septiembre de 2005

6

Título (54)
DERIVADOS DE ALQUILPIPERAZIN Y ALQUILHOMOPIPERAZIN
CARBOXILATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA
ENZIMA FAAH

7

Clasificación Internacional (51) C07D 295/185 // A61K31/495 // A61K31/506 //
A61P33/00 // A61P31/00 // A61P29/00 // A61P25/00 // A61P37/00

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

26 de febrero de 2004

(31) Número de Solicitud

0401953

9

Comprobante de pago No.: 06-61,770
Fecha: 14 de agosto de 2006

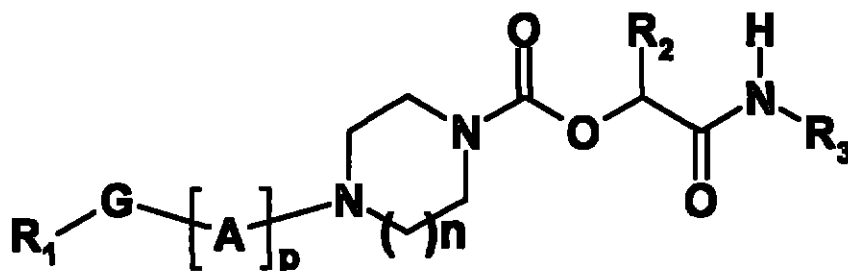
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 483.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/090322 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 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, 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

1475
7864

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

P-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos 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, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) 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 al 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 su nombre 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, sumándose 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.

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 case, and the more first or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (confirmando) 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, ejerzan 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, cascadas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, oposición de licencias, la mala, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

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 acts in the country (we) authorize the said attorneys-at-law to represent me (us) before the authorities or persons, with or without jurisdiction, especially before administrative, administrative contencioso and judicial, as well as the 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, vegetable varieties and denominations of origin; its renewal, or transfer, 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 acts relating to those rights; actions and suits instigated by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

preservar. Y para que en todos los asuntos arriba designados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Oiven así signed this

on/in

per/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par M. Koenig
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

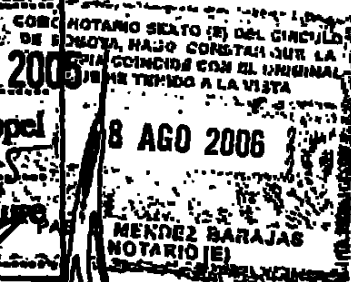
5. - à Paris le 21 JUIN 2006

8. - Procureur Général près la Cour d'Appel

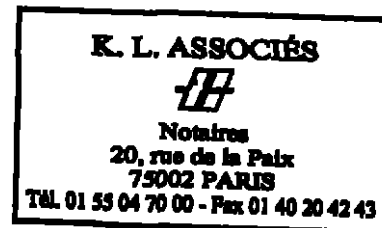
9. - Sceau



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)

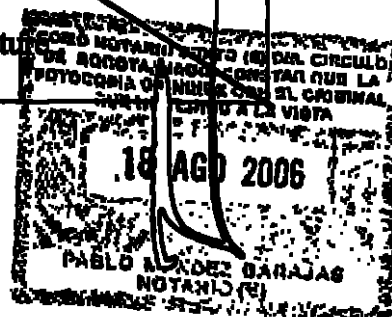


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
5. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté 6. le

7. à
8. par
9. N°
10. Sceau/cachet : Signature



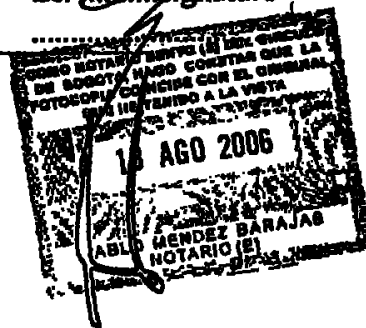
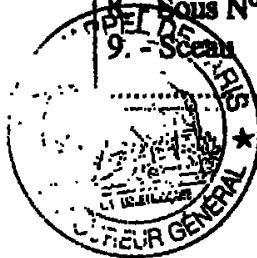
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KOENIG*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *son ETUDE*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^l près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *71.903*
9. - Sceau

Le *[Signature]* signature



7

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 Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

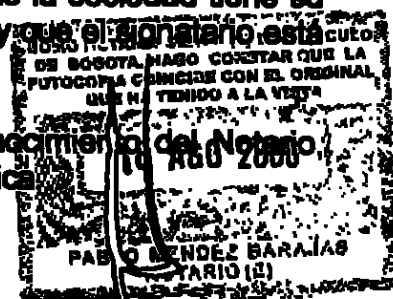
es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario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

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
5 DE SEPT. 2005
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: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

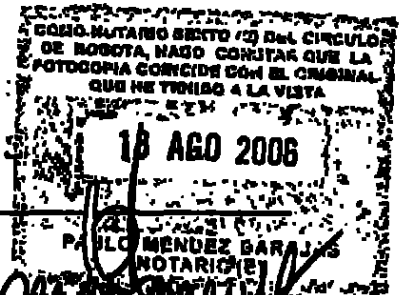
5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : María Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 de 2003
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 de 2003
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

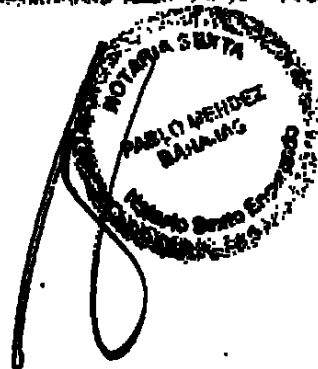
ues
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Juan Zapata
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENTEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
Maria Eugenia Sanin
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
ES/LON AUTENTICA(S)
12 JUL 2005
SANTAFE DE BOGOTA



COMO NOTARIO SEXTO (2) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA
18 AGO 2005
PABLO MENDEZ BANAAG
NOTARIO (2)

(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 2005/090322 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 295/185, A61K 31/496, C07D 261/08, 309/16,
A61K 31/495, C07D 231/12, 239/26, A61K 31/506, C07D
277/28, A61P 29/00, 25/00, 35/00, 37/00, 31/00, 33/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/000450

(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 :

0401953 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

(73) 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 Chateaufort
Mabry (FR). BOORNAERT, Christian [BE/FR];
49, avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR). LI,
Adrien, Tak [FR/FR]; 14, rue Pierre Bonnard, F-92260
Fontenay aux Roses (FR).

(74) Mandataire : MONAIN, Patrice; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

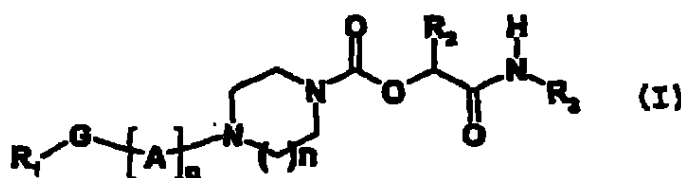
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG,
KP, KZ, LC, LK, LR, LS, 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,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF ALKYLPIPERAZINE- AND ALKYLHOMOPIPERAZINE- CARBOXYLATES, PREPARATION
METHOD THEREOF AND USE OF SAME AS FAAH ENZYME INHIBITORS

(54) Titre: DERIVÉS DE ALKYLPIPERAZINE- ET ALKYLHOMOPIPERAZINE- CARBOXYLATES, LEUR PRÉPARATION
ET LEUR APPLICATION EN TANT QU'INHIBITEURS DE L'ENZYME FAAH



(57) Abstract: The invention relates to a compound
having general formula (I), wherein: n = 1 or 2; p
represents an integer varying between 1 and 7; A is
selected from one or more X, Y and/or Z groups; X
= optionally-substituted methylene; Y = C₂-alkenyl-
lene, optionally substituted, or C₂-alkynylene; Z =
C₃₋₇-cycloalkyl; G = single bond, O, S, SO, SO₂, C=O
or CH(OH); R₁ represents an aryl- or heteroaryl-type
group; and R₂ represents a hydrogen atom or a C₁₋₄-
alkyl group; R₃ represents a hydrogen atom or a C₁₋₄-
alkyl group.

alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₂₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl group, said compound taking the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or
a solvate. The invention also relates to the use thereof as FAAH enzyme inhibitors for the treatment of pain, inflammation, neurode-
generative diseases, etc.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) : dans laquelle n = 1 ou 2 ; p représente un nombre entier allant de 1 à 7 ;
A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X, Y et/ou Z ; X = méthylène éventuellement substitué ; Y = C₂-alcénylène éventuellement
substitué ou C₂-alcynylène ; Z = C₃₋₇-cycloalkyle ; G = liaison simple, O, S, SO, SO₂, C=O ou CH(OH) ; R₁ représente un groupe
de type aryle ou hétéroaryle ; R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₄-alkyle ; R₃ représente un atome d'hydrogène
ou un groupe C₁₋₄-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₂₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle ; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de
solvat, leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme FAAH pour le traitement de la douleur, de l'inflammation, des maladies



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).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

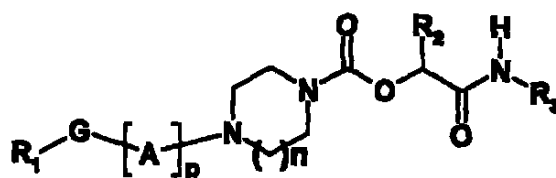
**DERIVES DE ALKYLPIPERAZINE- ET ALKYLHOMOPIPERAZINE-
CARBOXYLATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION
EN TANT QU'INHIBITEURS DE L'ENZYME FAAH**

5 L'invention a pour objet des dérivés de alkylpipérazine- et alkylhomopipérazine-carboxylates, leur préparation et leur application en thérapeutique.

10 On connaît déjà des dérivés de phénylalkylcarbamates, de dioxane-2-alkylcarbamates et de 1-pipérazine- et 1-homopipérazine-carboxylates, décrits respectivement dans les documents WO2004/067498 A, WO2004/020430 A et PCT/FR2004/00328, inhibiteurs de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

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

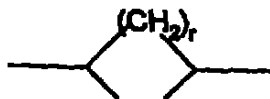
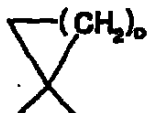
20 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle

- n représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;
- 25 p représente un nombre entier allant de 1 à 7 ;
- A 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;
- 30 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 ;
G représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe SO, SO₂, C=O ou CH(OH) ;
5 R₁ représente un groupe R₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₅ et/ou R₆ ;
R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle,
10 pyrrolyle, furanyle, thiènyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, naphthalènyle, diphénylméthyle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle,
15 tétrahydroisoquinolinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, phthalazinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle, dihydrobenzothiènyle, indolyle, indolinyle, indanyle, indazolyle, isoindolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle,
20 benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènopyridinyle, imidazopyridinyle, oxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, pyrazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, isothiazolopyridinyle ;
25 R₅ représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, hydroxyle, C₁₋₆-thioalkyle, C₁₋₆-fluoroalkyle, C₁₋₆-fluoroalcoxy, C₁₋₆-fluorothioalkyle, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇CO₂R₈, NR₇SO₂R₈, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇, SO₂NR₇R₈ ou -O-(C₁₋₃-alkylène)-O ;
30 R₆ représente un groupe phényle, phényloxy, benzyloxy, naphthalènyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou pyrazinyle ; le ou les groupes R₆ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₅ identiques ou différents l'un de l'autre ;
35 R₇ et R₈ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, ou forment avec le ou les atomes qui les portent un cycle choisi parmi azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine,

11

thiomorpholine, azépine, pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₆-alkyle ou benzyle ;

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;

- 5 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-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-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels : n représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

- 15 p représente un nombre entier allant de 1 à 7 ;

A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X et/ou Y ;

X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement méthyle ;

- 20 Y représente soit un groupe C₂-alcényle, soit un groupe C₂-alcynyle ;

G représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un groupe C=O ;

R₁ représente un groupe R₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₅ et/ou R₆ ;

- 25 R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle, naphthalényle, diphénylméthyle, quinolinyle, indolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, pyrimidinyle, thiazolyle ;

R₅ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un fluor, un brome ou un iode, ou un groupe cyano,

- 30 C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle, un isopropyle ou un tert-butyle, C₁₋₆-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle, plus particulièrement un trifluorométhyle, C₁₋₆-fluoroalcoxy, plus particulièrement un trifluorométhoxy, ou

- 35 -O-(C₁₋₃-alkylène)-O, plus particulièrement un -OCH₂O- ;

R₆ représente un groupe phényle, naphthalényle ou benzyloxy ;

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;

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

C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle.

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

- 5 n représente un nombre entier égal à 1 ;
p représente un nombre entier allant de 1 à 4 ;
A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X et/ou Y ;
X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement méthyle ;
10 Y représente un groupe C₂-alcynylène ;
G représente une liaison simple ou un atome d'oxygène ;
R₁ représente un groupe R₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₅ et/ou R₆ ;
R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle,
15 naphtalène, isoxazolyne ;
R₅ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore ou un fluor, ou un groupe cyano, C₁₋₆-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle, plus particulièrement un trifluorométhyle ;
20 R₆ représente un groupe phényle ;
R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle.
- 25 Parmi les composés de formule générale (I), un troisième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :
n, p, A, X, Y, Z, O, r, s, G, R₁, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ sont tels que définis dans la formule générale (I) ou dans les sous-groupes tels que définis ci-dessus ;
30 R₂ représente un atome d'hydrogène ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle, C₃₋₇-cycloalkyle, plus particulièrement un cyclopropyle, ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyle, plus particulièrement un -CH₂-cyclopropyle.
- 35 Parmi les composés de formule générale (I), les composés suivants peuvent être cités :
- 4-(2-biphényl-3-yléthyl)pipérazine-1-carboxylate de 2-

- (méthylamin)-2-oxoéthyle
- 4-(2-biphényl-4-yléthyl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[2-(1-naphtyl)éthyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 5 - 4-{2-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]éthyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-{2-[5-(4-chlorophényl)isoxazol-3-yl]éthyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 10 - 4-(3-biphényl-3-ylpropyl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(3-biphényl-4-ylpropyl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylpropyl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 15 - 4-[3-(3'-chlorobiphényl-3-yl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(4'-chlorobiphényl-3-yl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 20 - 4-[3-(3'-methoxybiphényl-3-yl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(4'-methoxybiphényl-3-yl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(3'-chlorobiphényl-4-yl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 25 - 4-[3-(4'-chlorobiphényl-4-yl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[3-(2-naphtyl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 30 - 4-{3-[5-(4-chlorophényl)isoxazol-3-yl]propyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-{3-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]propyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-[4-(3-chlorophényl)butyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 35 - 4-[4-(4-chlorophényl)butyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
 - 4-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]butyl}pipérazine-1-

- carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]butyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-3-yn-1-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 5 - 4-[5-(3-chlorophényl)pent-4-yn-1-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[5-(2,4-dichlorophényl)pent-4-yn-1-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 10 - 4-[5-(2,5-dichlorophényl)pent-4-yn-1-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[5-(3,4-dichlorophényl)pent-4-yn-1-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[5-(3-chloro-4-fluorophényl)pent-4-yn-1-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 15 - 4-[3-(2-chlorophénoxy)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[3-(3-chlorophénoxy)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 20 - 4-[3-(4-chlorophénoxy)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[3-(2,3-dichlorophénoxy)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[3-(2,4-dichlorophénoxy)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 25 - 4-[3-(2,5-dichlorophénoxy)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[3-(2,6-dichlorophénoxy)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 30 - 4-[3-(3,5-dichlorophénoxy)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Les composés de formule générale (I) peuvent également exister sous forme de stéréoisomères *cis* (Z) ou *trans* (E). Ces stéréoisomères, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y

compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

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
5 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
10 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
15 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 :

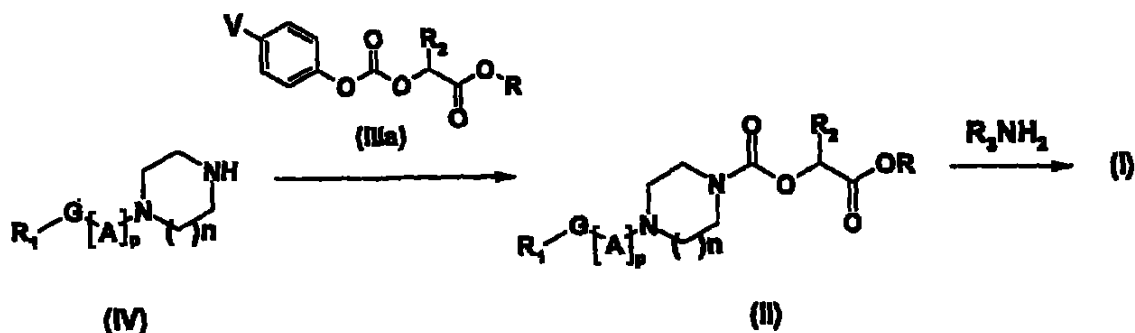
- C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7, une
20 chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_{1-3} , une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple un groupe C_{1-6} -alkyle représente une
25 chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, hexyle ;
- alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une
30 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
35 groupe C_{3-7} -cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique 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,
- C₂-alcynylène, un groupe -C≡C- ;
- alcoxy, un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée,
5 linéaire ou ramifiée ;
- thioalkyle, un groupe -S-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- fluoroalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de
10 fluor ;
- fluoroalcoxy, un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- fluorothioalkyle, un groupe thioalkyle dont un ou
15 plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

20 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes, illustrées par les schémas qui suivent.

Ainsi selon une première méthode (schéma 1), les composés de formule générale (I) peuvent être préparés en faisant réagir
25 une amine de formule générale (IV), dans laquelle R₁, G, A, p et n sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un carbonate de formule générale (IIIa) dans laquelle V représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, R₂ est tel que défini dans la formule générale (I) et R représente
30 un groupe méthyle ou éthyle. Le carbamate-ester de formule générale (II) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (I), par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R₃NH₂ dans laquelle R₃ est tel que défini dans la formule générale (I). La réaction d'aminolyse peut
35 être réalisée dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, ou dans un mélange de solvants tels que le méthanol et le tétrahydrofurane.

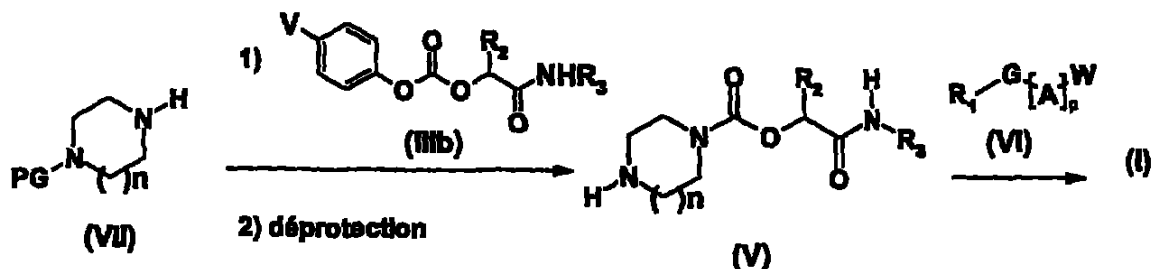
Schéma 1



- 5 Une autre méthode (schéma 2) d'obtention des composés de formule générale (I) consiste à faire réagir un dérivé de pipérazine ou d'homopipérazine de formule générale (VII), dans laquelle PG représente un groupe protecteur tel qu'un tert-butyloxycarbonyl (Boc), avec un carbonate de formule
- 10 générale (IIIb) dans laquelle V représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro et R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule générale (I), puis à déprotéger le composé résultant, par exemple en présence d'une solution d'acide chlorhydrique dans un solvant tel que l'isopropanol.
- 15 Le carbonate-amide de formule générale (V) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (I), par réaction avec un dérivé de formule générale (VI) dans laquelle R_1 , G, p et A sont tels que définis dans la formule générale (I) et W représente un atome de chlore, brome ou
- 20 iode, ou un groupe mésylate ou tosylate. La réaction de N-alkylation peut être réalisée dans un solvant tel que l'acétonitrile ou le toluène, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium ou la diisopropyléthylamine.

25

Schéma 2



Les composés de formule générale (I), (II) et (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 générale (I), (II) ou (IV) correspondants, pour lesquels R_1 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 d'hétéroaryl-tri-alkylstannane suivant les conditions de réaction de Stille (Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524).

Les carbonates de formule générale (IIIa) et (IIIb) peuvent être préparés selon toute méthode décrite dans la littérature, par exemple par réaction d'un alcool de formule générale respective $\text{HOCHR}_2\text{COOR}$ où R représente un groupe méthyle ou éthyle, ou $\text{HOCHR}_2\text{CONHR}_3$ où R_3 est tel que défini dans la formule générale (I), avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitrophényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine.

Les composés de formule générale (IV), (VI) et (VII) ainsi que les amines de formule générale $R_3\text{NH}_2$, 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 de métier.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (II) et (V). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

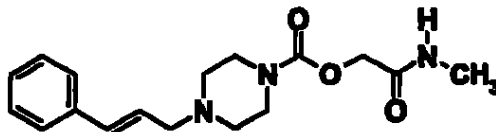
Les exemples qui suivent illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs

et ne font qu'illustrer l'invention. Les microanalyses, les spectres I.R. et R.M.N. et/ou la LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures et les puretés des composés obtenus.

- 5 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 ci-après.

10 Exemple 1 (composé n° 85)

trans-4-(3-phénylprop-2-en-1-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



15 1.1. *trans*-4-(3-phénylprop-2-en-1-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

- On chauffe à 80°C pendant une nuit une solution de 1,40 g (6,93 mmoles) de *trans*-1-cinnamylpipérazine et de 1,74 g (7,76 mmoles) de {[(phénoxy)carbonyl]oxy}acétate d'éthyle (J. Med. Chem., 1999, 42, 277-290) dans 15 ml de toluène. On évapore à sec et on reprend avec 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 20 ml d'eau et 1 fois 10 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 50/50 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle, puis par de l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,814 g de produit sous forme d'une huile jaune-pâle.

30 1.2. *trans*-4-(3-phénylprop-2-en-1-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

- On dissout 0,8 g (2,4 mmoles) de *trans*-4-(3-phénylprop-2-en-1-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 1.1., dans 10 ml d'une solution 2M de méthylamine (20 mmoles) dans le méthanol. On laisse réagir

une heure et demie à température ambiante puis on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant d'abord par de l'acétate d'éthyle, puis par un mélange 90/10 d'acétate d'éthyle et de méthanol. On

5 obtient 0,548 g de poudre blanche

Point de fusion (°C) : 109 - 111

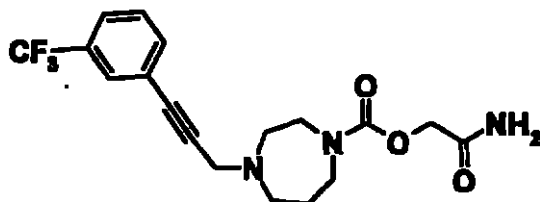
LC-MS : M+H = 318

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7,80 (s large, 1H); 7,50 - 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).

Exemple 2 (composé n° 99)

4-{3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-yn-1-yl}-1,4-diazepane-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

15



2.1. 4-{3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-yn-1-yl}-1,4-diazepane-1-carbaldéhyde

20 On chauffe à 80°C un mélange de 1,28 g (10 mmoles) de 1,4-diazepane-1-carbaldéhyde et de 0,33 g (11 mmoles) de paraformaldéhyde dans 13 ml de dioxane jusqu'à obtention d'une solution homogène. On ajoute 1,70 g (10 mmoles) de 3-trifluorométhylphénylacétylène en solution dans 7 ml de

25 dioxane et 1,81 g (10 mmoles) de diacétate de cuivre. On chauffe à 80°C pendant 4 heures. On refroidit à température ambiante et on dilue par 75 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 25 ml d'une solution d'ammoniaque à 30% puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de

30 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 98/2/0,2 puis 96/4/0,4 et 94/6/0,6 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 30% pour obtenir 2,67 g de produit sous forme d'huile jaune.

35

2.2. 4-{3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-yn-1-yl}-1,4-diazepane

On dissout 2,63 g (8,48 mmoles) de 4-{3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-yn-1-yl}-1,4-diazepane-1-carbaldéhyde
5 obtenu à l'étape 2.1. dans 7,5 ml de méthanol. On ajoute 3,5 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (30 mmoles) à 35% et on chauffe à reflux pendant 3 heures. On refroidit à température ambiante. On dilue par 20 ml d'eau et 75 ml de dichlorométhane. On décante puis on extrait la phase aqueuse
10 par 2 fois 25 ml de dichlorométhane. On lave les phases organiques par 25 ml d'eau puis par 25 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec pour obtenir 2,25 g de produit sous forme d'huile rouge, utilisée tel quelle dans l'étape
15 suivante.

2.3. 4-{3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-yn-1-yl}-1,4-diazepane-1-carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On chauffe à 60°C pendant une nuit une solution de 2,25 g
20 (7,95 mmoles) de 4-{3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-yn-1-yl}-1,4-diazepane obtenu à l'étape 2.2. et de 2,68 g (11,9 mmoles) de [(phényloxy)carbonyloxy]-acétate d'éthyle dans 10 ml de toluène. On ajoute 5 g de silice et on évapore à sec. On purifie le résidu par
25 chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 60/40 puis 40/60 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle puis par de l'acétate d'éthyle pour obtenir 2,42 g de produit sous forme d'huile orange.

30 2.4. 4-{3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-yn-1-yl}-1,4-diazepane-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

On dissout 0,77 g (1,87 mmole) de 4-{3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-yn-1-yl}-1,4-diazepane-1-carboxylate de
35 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle obtenu à l'étape 2.3., dans 14 ml d'une solution 7 M d'ammoniac (98 mmoles) dans le méthanol. On laisse réagir une nuit à température ambiante puis on ajoute 2 g de silice et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par

un mélange 97/3/0,3 puis 95/5/0,5 et 93/7/0,7 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 30%. On recristallise ensuite dans un mélange d'acétate d'éthyle et de diisopropyléther pour obtenir 0,57 g de cristaux blancs.

5 Point de fusion (°C) : 102-104

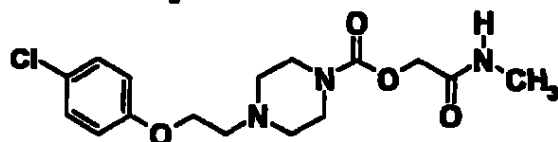
LC-MS : M+H = 384

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 7,70 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 6,15 (m large, 1H); 5,50 (m large, 1H); 4,65 (s, 2H); 3,65 (m+s, 6H); 2,85 (m, 4H); 1,95 (m, 2H).

10

Exemple 3 (composé n° 130)

4-{2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



15

3.1. carbonate de 4-nitrophényle et de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une suspension de 2,62 g (29,4 mmoles) de 2-hydroxy-N-méthylacétamide et de 16,5 g (58,7 mmoles) de

20 diisopropyléthylamine supportée (Ps-DIEA d'Argonaut, charge = 3,56 mmoles/g) dans 250 ml de dichlorométhane, on ajoute par petites portions et à température ambiante 5,93 g (29,4 mmoles) de chloroformiate de 4-nitrophényle. On poursuit l'agitation orbitalaire à température ambiante pendant 16

25 heures. On filtre la résine, on rince avec 150 ml de dichlorométhane et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 6 g de produit sous forme de solide jaune clair que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

30 3.2. pipérazine-1,4-dicarboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution refroidie à 0°C de 1,1 g (3 mmoles) de carbonate de 4-nitrophényle et de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle préparé à l'étape 3.1., dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane, on

35 ajoute goutte à goutte, à environ 0°C, une solution de 0,53 g (2,85 mmoles) de pipérazine-1-carboxylate de 1,1-

17
diméthyléthyle dans 5 ml de 1,2-dichloroéthane. On poursuit l'agitation à 0°C pendant 1 heure, puis à température ambiante pendant 3 heures.

On concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 20/80 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane puis on augmente progressivement le gradient pour terminer l'élution avec l'acétate d'éthyle. On triture dans le diisopropyléther pour obtenir 0,61 g de produit sous forme de solide blanc utilisé tel quel dans l'étape suivante.

3.3. chlorhydrate de pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 2,68 g (8,9 mmoles) de pipérazine-1,4-dicarboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, obtenu selon l'étape 3.2., dans 25 ml de dichlorométhane, on ajoute 25 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6 N dans l'isopropanol. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 1 heure. On sépare la phase organique par filtration à travers une cartouche hydrophobe et on concentre sous pression réduite. Après trituration dans l'isopropanol, on obtient 2,05 g de produit.

Point de fusion (°C) : 167-169°C

3.4. 4-{2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On chauffe à 85°C pendant 16 heures, une solution de 0,073 g (0,3 mmole) de chlorhydrate de pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle préparé à l'étape 3.3., 0,13 g (0,9 mmole) de carbonate de potassium et 0,069 g (0,29 mmole) de 1-(2-bromo-éthoxy)-4-chlorobenzène dans 3 ml d'acétonitrile.

Après refroidissement à température ambiante, on filtre les minéraux à travers une cartouche munie d'un fritté et contenant de la célite. On rince avec de l'acétone et on concentre sous pression réduite. Après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de 95/5 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'une cristallisation dans le diisopropyléther, on obtient 0,089 g de produit sous forme de

solide blanc.

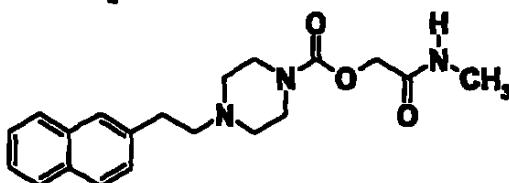
LC-MS: M+H = 356

Point de fusion: 159-161°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,25 (dd, 2H); 6,85 (dd, 2H); 6,05
5 (large s, 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).

Exemple 4 (composé n° 25)

10 4-(2-naphtalène-2-yléthyl)pipérazine-1-carboxylate de 2-
(méthylamino)-2-oxoéthyle



A une solution refroidie à 0°C de 0,13 g (0,75 mmole) de 2-naphtalène-2-yléthanol et de 0,19 ml (1,13 mmole) de diisopropyléthylamine dans 7,5 ml de dichlorométhane, on
15 ajoute 0,07 ml (0,9 mmole) de chlorure de méthanesulfonyle. On poursuit l'agitation à froid pendant 0,5 heure, puis à température ambiante pendant 2 heures. On concentre sous pression réduite.

On reprend le résidu dans 5 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,12
20 g (0,5 mmole) de chlorhydrate de pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle préparé suivant l'exemple 3.3., et 0,20 g (1,5 mmole) de carbonate de potassium. On chauffe à 70°C pendant 16 heures. Après refroidissement à température ambiante, on concentre sous pression réduite. Le résidu est
25 mis en suspension dans du dichlorométhane et on lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau. On récupère la phase organique par filtration sur une membrane hydrophobe et on concentre sous pression réduite. Après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de
30 95/5 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'une cristallisation dans le diisopropyléther, on obtient 0,069 g de produit sous forme de solide blanc.

LC-MS: M+H = 356

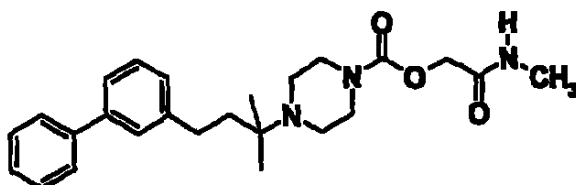
Point de fusion: 133-135°C

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 7,85 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,55-

7,30 (m, 3H); 6,05 (large s, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,05-2,65 (m, 7H); 2,55 (m, 4H).

Exemple 5 (composé n°50)

- 5 **Chlorhydrate de 4-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylpropyl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle**



- 5.1. 1-(2,2-diméthylpropanoyl)-4-(1,1-diméthylprop-2-yn-1-yl)pipérazine
- 10 On dissout 0,756 g (6 mmoles) d'acétate de 1,1-diméthylprop-2-yn-1-yle (J. Org. Chem.1994, 59, 2282-2284) et 2,235 g (12 mmoles) de pipérazine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 9 mL de tétrahydrofurane puis on ajoute 0,059 g (0,6 mmole) de
- 15 chlorure cuivreux. On chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 100 mL d'acétate d'éthyle, 10 mL d'hydroxyde de sodium aqueux 1N et 2 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
- 20 aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 85/15 puis 75/25 et 65/35 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 1,19 g (4,71 mmoles) de produit sous forme d
- 25 solide jaune pâle.
- Point de fusion: 106-109°C

- 5.2. 1-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylprop-2-yn-1-yl)-4-(2,2-diméthylpropanoyl)pipérazine
- 30 On dissout 1,05 g (4,5 mmoles) de 3-bromo-biphényle et 0,9 g (3,6 mmoles) de 1-(2,2-diméthylpropanoyl)-4-(1,1-diméthylprop-2-yn-1-yl)pipérazine, préparé à l'étape 5.1., 0,75 mL (5,38 mmoles) de triéthylamine et 0,028 g (0,11 mmole) de triphénylphosphine dans 8 mL de tétrahydrofurane. Sous

atmosphère d'argon, on ajoute 0,126 g (0,18 mmole) du complexe dichlorure de bis(triphénylphosphine) de palladium. On agite 15 minutes puis on ajoute 0,014 g (0,07 mmole) d'iodure cuivreux. On agite à température ambiante pendant 4 heures puis à 60°C pendant la nuit. Après refroidissement à température, on dilue par 25 mL d'acétate d'éthyle et on filtre sur papier. On rince le solide par 4 fois 10 mL d'acétate d'éthyle. On ajoute 4 g de silice au filtrat et on évapore à sec. On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90/10 puis 80/20 et 70/30 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 0,90 g (2,22 mmole) de produit sous forme d'huile orange.

5.3. 4-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylpropyl)pipérazine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

On dissout 0,87 g (2,15 mmole) de 1-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylprop-2-yn-1-yl)-4-(2,2-diméthylpropanoyl)pipérazine, préparé à l'étape 5.2., dans un mélange de 5 mL de méthanol et 15 mL d'acétate d'éthyle. On ajoute 0,2 g d'oxyde de platine et on agite sous une atmosphère d'hydrogène à 40 Psi pendant 6 heures. On filtre sur papier et on rince par 3 fois 10 mL d'acétate d'éthyle. On ajoute 2 g de silice au filtrat et on évapore à sec. On purifie 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 0,36 g (0,88 mmole) de produit sous forme d'huile incolore.

5.4. 1-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylpropyl)pipérazine

On ajoute 0,65 mL (8,4 mmole) d'acide trifluoroacétique à une solution de 0,35 g (0,86 mmole) de 4-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylpropyl)pipérazine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 5.3., dans 5 mL de dichlorométhane. On agite 2 heures puis on rajoute 0,65 mL d'acide trifluoroacétique. On agite 2 heures supplémentaires puis on dilue par 10 mL de 1,2-dichloroéthane et on évapore à sec. On reprend le résidu par un mélange de 50 mL de dichlorométhane et de 20 mL d'une solution aqueuse à 15% d'hydroxyde de sodium. On décante et on extrait la phase aqueuse par 2 fois 20 mL de dichlorométhane.

Les phases organiques sont lavées par 10 mL d'eau puis par 20 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et évaporées pour fournir 0,25 g (0,81 mmole) de produit sous forme d'huile jaune.

5

5.5. Chlorhydrate de 4-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylpropyl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On chauffe à 60°C pendant une nuit une solution de 0,25 g (0,81 mmole) de 1-(3-biphényl-3-yl-1,1-diméthylpropyl)pipérazine, préparé à l'étape 5.4., et de 1,5 g (1,22 mmole) de [(phényloxy)carbonyloxy]acétate d'éthyle puis on évapore à sec. On redissout le résidu dans un mélange de 4 mL d'une solution de méthylamine 2M (8 mmoles) dans le tétrahydrofurane et de 2 mL de méthanol. On laisse réagir une nuit puis on ajoute 1 g de silice et on évapore. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 98/2 puis 96/4 et 94/6 de dichlorométhane et de méthanol pour obtenir 0,23 g (0,54 mmole) de produit sous forme de gomme incolore.

On redissout le produit dans 5 mL d'acétate d'éthyle et on ajoute 1 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 5N dans l'isopropanol. On évapore à sec. On reprend le résidu dans 15 mL d'acétate d'éthyle chaud. On filtre le solide, on le rince par 2 fois 3 mL d'acétate d'éthyle et on le sèche pour obtenir 0,215 g (0,46 mmole) de produit sous forme de poudre blanche.

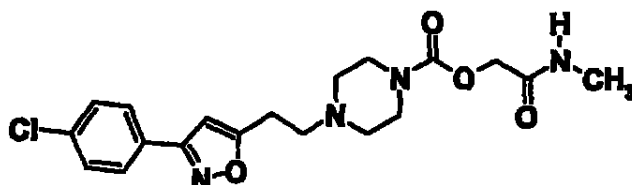
LC-MS: M+H = 424

Point de fusion: 212-216°C (déc.)

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

Exemple 6 (composé n° 29)

4-{2-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]éthyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



5

6.1. 2-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]éthanol

On ajoute goutte à goutte 1,63 mL (11,58 mmol) de triéthylamine à une solution de 1,18 mL (15,57 mmol) de but-4-yn-1-ol et de 2,0 g (10,52 mmol) de chlorure de 4-chloro-
 10 N-hydroxybenzènesulfonyl (J. Med. Chem. 1998, 41, 4556-4566) dans 30 mL de dichlorométhane refroidie par un bain de glace. On laisse réagir une nuit à température ambiante. On ajoute 50 mL de dichlorométhane et on lave par 2 fois 50 mL d'eau puis par 50 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de
 15 sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 80/20 puis 70/30 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 1,1 g (4,91 mmol) de produit sous forme de solide blanc.

20 Point de fusion: 65-67°C

6.2. 4-{2-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]éthyl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 0,100 g (0,447 mmol) de 2-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]éthanol, préparé à l'étape 6.1., et de 0,082 mL (0,47 mmol) de diisopropyléthylamine dans 5 mL de dichlorométhane, on ajoute 0,036 mL (0,469 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle. On agite à température ambiante pendant 4 heures, puis on lave avec une solution aqueuse saturée de
 25 chlorure d'ammonium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On concentre sous pression réduite. On reprend le résidu dans 5 mL d'acétonitrile, on ajoute 0,107 g (0,45 mmol) de chlorhydrate de pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle préparé suivant

l'exemple 3.3, et 0,186 g (1,35 mmole) de carbonate de potassium. On chauffe à 75°C pendant 16 heures. Après refroidissement à température ambiante, on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle et on lave avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On évapore et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange 90/10 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,054 g (0,132 mmole) de produit sous forme de solide blanc.

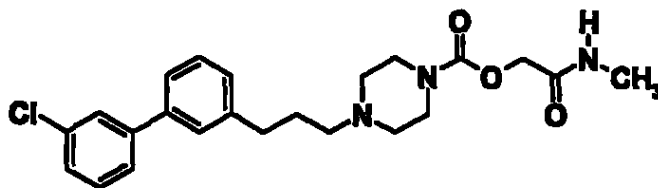
LC-MS : M+H = 407

Point de fusion: 130-132°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7,85 (d, 2H); 7,75 (massif, 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).

Exemple 7 (composé n° 52)

4-[3-(3'-Chloro-biphényl-3-yl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxéthyle



20

7.1. 3-(3-Bromo-phényl)propan-1-ol

A une suspension de 1,84 g (8 mmole) d'acide 3-(3-bromo-phényl)propionique et de 0,91 g (24 mmole) borohydrure de sodium dans 20 ml de THF, refroidie à 0°C, on ajoute par petites portions 3,2 ml (25 mmole) du complexe trifluoroborane-diéthyléther. On poursuit l'agitation à froid pendant 1 heure, puis à température ambiante pendant 16 heures. On refroidit le milieu réactionnel à 0°C et on le neutralise à pH 7-8 par addition d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium aqueux. On concentre sous pression réduite puis on reprend le résidu dans de l'eau. On extrait avec du dichlorométhane et on sèche sur sulfate de sodium. Après filtration, la phase organique est concentrée sous pression

réduite. On obtient 1,62 g (7,53 mmoles) de produit sous forme d'huile que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

7.2. 4-[3-(3-Bromo-phényl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de
5 2-(méthylamino)-2-oxéthyle

A une solution de 1,57 g (6,7 mmoles) de 3-(3-bromo-phényl)propan-1-ol préparé à l'étape 7.1 et de 1,73 ml (10,1 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 38 ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C on ajoute 0,63 ml (8,14
10 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle. On poursuit l'agitation à froid pendant 0,5 heure puis à température ambiante pendant 2 heures. On concentre sous pression réduite puis on met le résidu en suspension dans 35 ml d'acétonitrile. On ajoute 1,34 g (5,35 mmoles) de chlorhydrate de pipérazine-
15 1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle préparé suivant l'exemple 3.3., et 2,2 g (16 mmoles) de carbonate de potassium. On chauffe à 75°C pendant 16 heures. Après refroidissement à température ambiante, on concentre sous pression réduite puis on reprend le résidu dans de l'eau. On
20 extrait avec de l'acétate d'éthyle et on sèche sur sulfate de sodium. Après filtration, la phase organique est concentrée sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol. Après cristallisation dans le diisopropyléther,
25 on obtient 0,84 g (2,10 mmoles) de cristaux blancs.

7.3. 4-[3-(3'-Chloro-biphényl-3-yl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxéthyle

A une suspension de 0,14 g (0,35 mmole) de 4-[3-(3-bromo-
30 phenyl)propyl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxéthyle préparé à l'étape 7.2., dans un mélange de 4 ml de toluène et 0,6 ml d'éthanol, on ajoute 0,08 g (0,07 mole) du complexe tetrakis(triphénylphosphine) de palladium, 1,05 ml (2,1 mmoles) d'une solution aqueuse 2M de carbonate de sodium
35 et 0,22 g (1,4 mmole) d'acide 3-chloro-benzeneboronique. On chauffe à 150°C sous irradiations micro-ondes pendant 5 minutes et on récupère la phase organique par filtration sur une cartouche munie d'un fritté et contenant de la célite et

du sulfate de sodium. On rince avec du toluène et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 90/10 d'acétate d'éthyle et de méthanol. On reprend ensuite dans du n-heptane pour obtenir 0,086 g (0,18 mmole) de produit sous forme de cristaux blancs.

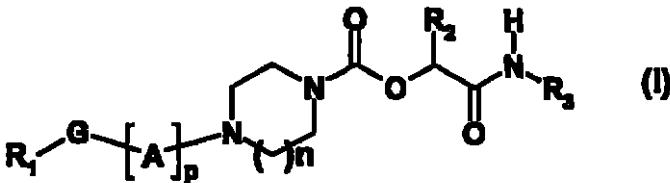
LC-MS: M+H = 430

Point de fusion: 82-85°C

RMN ¹H δ (ppm): 7,35 (m, 8H); 6,05 (large s, 1H); 4,6 (s, 2H); 3,55 (m, 4H); 2,85 (d, 3H); 2,75 (t, 2H); 2,45 (m, 6H); 1,9 (m, 2H).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans la colonne « base ou sel », « base » représente un composé sous forme de bas libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate.

Tableau 1



N°	R ₁	G	[A] _p	n	R ₂	R ₃	PF (°C) (ou M+H)	base ou sel
1.	2-F-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	196-200	HCl
2.	2-Cl-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	212-217	HCl
3.	3-F-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	161-166	HCl
4.	3-I-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	(418)	base
5.	3-Cl-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	203-207	HCl
6.	4-Cl-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	112-115	HCl
7.	4-CH ₃ O-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	155-159	HCl
8.	4-(phénylCH ₂ O)- phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	172-178	HCl
9.	4-(CH ₃) ₂ CH- phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	104-108	HCl
10.	3-phényl-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	111-114	HCl
11.	4-phényl-phényl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	173-179	HCl
12.	naphtalène-1-yl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	143-145	base
13.	naphtalène-2-yl	liaison	CH ₂	1	H	CH ₃	184-186	HCl
14.	phényl	liaison	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	167-169	base
15.	3-Br-phényl	liaison	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	(384)	base

N°	R ₁	G	[A] _p	n	R ₂	R ₃	PF (°C) (ou M+H)	base ou sel
16.	4-Br-phényl	liaison	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	(384)	base
17.	4-CH ₃ O-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	124-126	base
18.	3-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	118-120	base
19.	4-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	148-150	base
20.	naphtalène-1-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	H	125-127	base
21.	naphtalène-1-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	109-112	base
22.	naphtalène-1-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₂ CH ₃	113-115	base
23.	naphtalène-1-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	cyclo propyle	125-127	base
24.	naphtalène-1-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₂ - cyclo propyle	113-115	base
25.	naphtalène-2-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	133-135	base
26.	naphtalène-2-yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	H	H	115-119	base
27.	indol-3-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	121-123	base
28.	3-(4-Cl- phényl)-1H- méthyl-pyrazol- 5-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	141-143	base
29.	3-(4-Cl- phényl)isoxazol -5-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	130-132	base
30.	5-(4-Cl- phényl)isoxazol -3-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	146-148	base
31.	6-(4-Cl- phényl)pyrimidi n-4-yl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	132-134	base
32.	1,1- diphénylméthyl	liaison	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	86-88	base
33.	phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	315-317	HCl
34.	3-Cl-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	85-87	base
35.	4-Cl-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	115-117	base
36.	3-Br-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	(398)	base
37.	4-Br-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	(398)	base
38.	3-CN-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	107-109	base
39.	3-CF ₃ -phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	98-100	base
40.	4-CF ₃ -phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	85-87	base
41.	2-Cl, 4-Cl- phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	103-105	base
42.	2-Cl, 5-Cl- phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	H	128-130	base
43.	2-Cl, 5-Cl- phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	121-123	base
44.	pyrimidin-2-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	103-105	base
45.	pyrimidin-5-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	116-118	base
46.	thiazol-2-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	83-85	base
47.	2-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	(396)	base
48.	3-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	99-101	base
49.	4-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	110-113	base
50.	3-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₂ - C(CH ₃) ₂	1	H	CH ₃	212-216	HCl
51.	4-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₂ -	1	H	CH ₃	101-103	base

N°	R ₁	G	[A] _p	n	R ₂	R ₃	PF (°C) (ou M+H)	base ou sel
			C(CH ₃) ₂					
52.	3-(3-Cl-phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	82-85	base
53.	3-(4-Cl-phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	136-138	base
54.	3-(3-CH ₃ O)phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	(426)	base
55.	3-(4-CH ₃ O)phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	135-137	base
56.	3-(3-CN-phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	152-154	base
57.	3-(4-CN-phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	137-139	base
58.	4-(3-Cl-phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	101-103	base
59.	4-(4-Cl-phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	125-128	base
60.	4-(3-CH ₃ O)phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	97-100	base
61.	4-(4-CH ₃ O)phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	128-130	base
62.	4-(3-CN-phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	108-110	base
63.	4-(4-CN-phényl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	148-150	base
64.	naphtalèn-1-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	104-106	HCl
65.	naphtalèn-2-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	110-112	base
66.	3-(4-Cl-phényl)-1H-méthyl-pyrazol-5-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	157-159	base
67.	5-(4-Cl-phényl)isoxazol-3-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	125-127	base
68.	3-(4-Cl-phényl)isoxazol-5-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	H	132-134	base
69.	3-(4-Cl-phényl)isoxazol-5-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	108-110	base
70.	3-(naphtalèn-2-yl)isoxazol-5-yl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	71-73	base
71.	1,1-di-(4-F-phényl)méthyl	liaison	(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	(446)	base
72.	3-Cl-phényl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	103-105	base
73.	4-Cl-phényl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	120-122	base
74.	3-CN-phényl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	127-129	base
75.	3-CF ₃ -phényl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	98-100	base

N°	R ₁	G	[A] _p	n	R ₂	R ₃	PF (°C) (ou M+H)	base ou sel
76.	4-CF ₃ -phényl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	129-131	base
77.	pyrimidin-2-yl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	141-143	base
78.	pyrimidin-5-yl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	114-116	base
79.	thiazol-2-yl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	93-95	base
80.	naphthalèn-1-yl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	90-92	base
81.	naphthalèn-2-yl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	109-111	base
82.	2-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	92-94	base
83.	3-phényl-phényl	liaison	(CH ₂) ₄	1	H	CH ₃	97-99	base
84.	phényl	liaison	CH=CHCH ₂ (E)	1	H	H	115-117	base
85.	phényl	liaison	CH=CHCH ₂ (E)	1	H	CH ₃	109-111	base
86.	3-Cl-phényl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	114-116	base
87.	4-Cl-phényl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	127-129	base
88.	3-CF ₃ -phényl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	131-133	base
89.	4-CF ₃ -phényl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	125-127	base
90.	3-CN-phényl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	134-140	base
91.	pyrimidin-2-yl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	137-139	base
92.	pyrimidin-5-yl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	151-153	base
93.	thiazol-2-yl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	111-113	base
94.	naphthalèn-1-yl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	131-134	base
95.	naphthalèn-2-yl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	(366)	base
96.	2-phényl-phényl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	(392)	base
97.	3-phényl-phényl	liaison	C≡CCH ₂	1	H	CH ₃	125-127	base
98.	4-phényl-phényl	liaison	C≡CC(CH ₃) ₂	1	H	CH ₃	137-139	base
99.	3-CF ₃ -phényl	liaison	C≡CCH ₂	2	H	H	102-104	base
100.	3-CF ₃ -phényl	liaison	C≡CCH ₂	2	H	CH ₃	92-94	base
101.	3-Cl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	115-117	base
102.	4-Cl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	141-143	base
103.	3-CF ₃ -phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	93-95	base
104.	4-CF ₃ -phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	142-144	base
105.	3-CN-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	144-146	base
106.	pyrimidin-2-yl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	120-122	base
107.	pyrimidin-5-yl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	159-161	base
108.	thiazol-2-yl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	103-105	base
109.	naphthalèn-1-yl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	99-101	base
110.	naphthalèn-2-yl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	140-142	base
111.	2-phényl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	(406)	base
112.	3-phényl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	102-104	base
113.	3-Cl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	79-81	base
114.	4-Cl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	126-128	base
115.	2-F,4-Cl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	131-133	base
116.	2-Cl,4-F-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	133-135	base
117.	2-Cl,4-Cl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	133-135	base
118.	2-Cl,5-Cl-phényl	liaison	C≡C(CH ₂) ₃	1	H	CH ₃	110-112	base

N°	R ₁	G	[A] _p	n	R ₂	R ₃	PF (°C) (ou M+H)	base ou sel
119.	3-Cl, 4-Cl-phényl	liaison	CHC(CH ₃) ₃	1	H	CH ₃	119-121	base
120.	3-Cl, 4-F-phényl	liaison	CHC(CH ₃) ₃	1	H	CH ₃	98-100	base
121.	phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	233-235	base
122.	2-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	90-92	base
123.	2-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	184-186	HCl
124.	2-CN-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	109-111	base
125.	3-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	> 300	HCl
126.	3-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	105-107	base
127.	3-CN-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	141-143	base
128.	4-F-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	134-136	base
129.	4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	115-117	base
130.	4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	159-161	base
131.	4-CN-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	145-147	base
132.	4-CN-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	138-140	base
133.	4-(CH ₃) ₂ C-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	111-113	HCl
134.	4-CF ₃ -phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	104-106	base
135.	4-CF ₃ O-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	96-98	base
136.	4-CF ₃ O-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	93-96	base
137.	2-Cl, 3-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	136-138	base
138.	2-Cl, 3-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	132-134	base
139.	2-Cl, 4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	178-180	base
140.	2-Cl, 4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	102-104	base
141.	3-Cl, 4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	128-130	base
142.	3-Cl, 4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	126-128	base
143.	3-Cl, 5-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	111-113	base
144.	3-CF ₃ , 5-CF ₃ -phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	137-139	base
145.	3,4-(OCH ₂ O)-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	139-141	base
146.	3-phényl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	120-122	HCl
147.	3-phényl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	143-145	HCl
148.	4-phényl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	238-240	base
149.	4-phényl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	130-132	base
150.	naphthalène-1-yl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	116-118	base
151.	naphthalène-1-yl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	135-137	base
152.	naphthalène-2-yl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	88-90	base
153.	naphthalène-2-yl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	118-120	base
154.	quinolin-6-yl	O	(CH ₂) ₂	1	H	H	203-205	base
155.	quinolin-6-yl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	126-128	base
156.	quinolin-8-yl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	99-101	base
157.	phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	103-105	base
158.	2-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	119-121	base
159.	3-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	95-97	base
160.	4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	116-118	base
161.	2-Cl, 3-Cl-	O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	110-112	base

N°	R ₁	G	[A] _p	n	R ₂	R ₃	PF (°C) (ou M+H)	base ou sel
	phényl							
162	2-Cl, 4-Cl- phényl	O	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	115-117	base
163	2-Cl, 5-Cl- phényl	O	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	134-136	base
164	2-Cl, 6-Cl- phényl	O	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	100-102	base
165	3-Cl, 5-Cl- phényl	O	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	121-123	base
166	phényl	C=O	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	141-143	base
167	4-Cl-phényl	C=O	(CH ₂) ₂	1	H	CH ₃	172-174	base
168	phényl	C=O	(CH ₂) ₁	1	H	CH ₃	110-112	base

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 10 mM (pH 8) contenant 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 ajoutées successivement les composés testés à différentes concentrations, l'anandamide [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 minutes puis centrifugé pendant 15 minutes à 3500g. Un aliquot (30 µL) de la phase aqueuse contenant l'éthanolamine [1-³H] est compté par scintillation liquide.

15

20

25

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI₅₀ (concentration inhibant de 50 %

l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1 μ M.

Le tableau 2 ci-dessous présente les CI_{50} de quelques composés
5 selon l'invention.

Tableau 2

Composé N°	CI_{50}
21	0,072 μ M
48	0,050 μ M
49	0,032 μ M

10 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.

15 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
20 moyenne 30 torsions ou contractions pendant la période de 5 à 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
25 conditions, les composés les plus puissants de l'invention 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, les composés n° 49 et n° 69 du tableau réduisent, respectivement, de 43% et de 47% le nombre d'étirements induits par le PBQ, à la dose de 10 mg/kg p.o. à 120 minutes.

30 L'enzyme FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) catalyse l'hydrolyse des dérivés endogènes d'amides et d'esters de différents acides gras tels que la N-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la N-palmitoyléthanolamine, la N-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le

35

2-arachidonoylglycérol. Ces dérivés exercent différentes activités pharmacologiques en interagissant, entre autres, avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes.

Les composés de l'invention, bloquent cette voie de
5 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 les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués. On peut par
10 exemple citer les maladies et les affections suivantes :
la douleur notamment les douleurs aiguës ou chroniques de type neurogène : migraine, douleurs neuropathiques incluant les formes associées au virus de l'herpès et au diabète, les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies
15 inflammatoires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable, les douleurs aiguës ou chroniques périphériques, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier celles consécutives à une chimiothérapie, les
20 troubles du comportement alimentaire en particulier les 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
25 dépression et d'anxiété de 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
30 médullaires, l'épilepsie, les troubles du sommeil incluant les apnées du sommeil, les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, arythmies cardiaques, artériosclérose, crise cardiaque, ischémies cardiaques, l'ischémie rénale, les cancers : tumeurs bénignes de la peau,
35 papillomes et tumeurs cérébrales, tumeurs de la prostate, tumeurs cérébrales (glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaire, astrocytomes, astroblastomes, épendyomes,

25

oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuroépithéliomes, tumeur de l'épiphyse, épendymoblastomes, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes malins, schwénnomes), les désordres du système immunitaire, notamment les maladies auto-immunes :

5 psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's, spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite indifférenciée, maladie de Behcet's, anémies auto-immunes hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, amyloses, rejet

10 de greffes, maladies affectant la lignée plasmocytaire, les maladies allergiques : l'hypersensibilité immédiate ou retardée, rhinites ou conjonctivites allergiques, dermatites de contact, les maladies infectieuses parasitaires, virales ou bactériennes : SIDA, méningites, les maladies inflammatoires,

15 notamment les maladies articulaires : arthrite, arthrite 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,

20 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.

25

L'utilisation des composés selon l'invention, à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus

30 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 d'addition à un acide, ou encore un hydrate ou un solvat

35 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 d'addition à un
5 acide, 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
10 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,
15 intrathécale, intranasale, transdermique, pulmonaire, culaire ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel d'addition à un acide, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients
20 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
25 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
30 d'administration sous-cutanée, intramusculaire u 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.

35 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
5	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

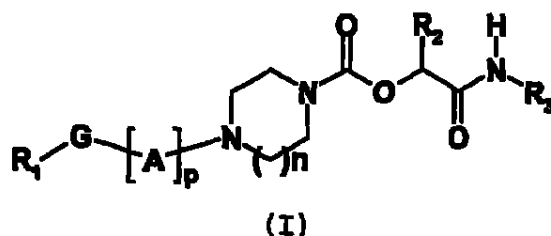
Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif
10 par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

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
15 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
20 qui comprend l'administration d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, d'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, d'un solvat ou d'un hydrate dudit composé.

Revendications

1. Composé répondant à la formule (I)



dans laquelle

n représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

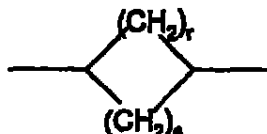
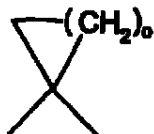
10 p représente un nombre entier allant de 1 à 7 ;

A 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;

15 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 :



représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;

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

G représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe SO, SO₂, C=O ou CH(OH) ;

R₁ représente un groupe R₄ éventuellement substitué par un

25 ou plusieurs groupes R₅ et/ou R₆ ;

R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle,

pyrrolyle, furanyle, thiènyle, imidazolyle, oxazolyle,

thiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle,

30 oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle,

naphtalènyle, diphénylméthyle, quinolinyle,

tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle,

27

tétrahydroisoquinolinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, phthalazinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothièneyle, dihydrobenzothièneyle, indolyle, indolinyle, indanyle, indazolyle, isoindolyle, 5 benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènoppyridinyle, imidazopyridinyle, oxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, pyrazolopyridinyle, 10 isoxazolopyridinyle, isothiazolopyridinyle ;

R_5 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_7R_8 , NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$, COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R_8$ 15 ou $-O-(C_{1-3}\text{-alkylène})-O$;

R_6 représente un groupe phényle, phényloxy, benzyloxy, naphthalèneyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou pyrazinyle ; le ou les groupes R_6 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_6 identiques ou 20 différents l'un de l'autre ;

R_7 et R_8 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 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, 25 thiomorpholine, azépine, pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} -alkyle ou benzyle ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle ;

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, 30 C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-3} -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 35 en ce que

n représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

p représente un nombre entier allant de 1 à 7 ;

A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X et/ou Y ;

- X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle;
 Y représente soit un groupe C₂-alcénylène, soit un groupe C₂-alcynylène ;
- 5 G représente une liaison simple, un atome d'oxygène ou un groupe C=O ;
 R₁ représente un groupe R₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₅ et/ou R₆ ;
 R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle,
 10 naphtalényle, diphénylméthyle, quinolinyle, indolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, pyrimidinyle, thiazolyle ;
 R₅ représente un atome d'halogène, ou un groupe cyano, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle, C₁₋₆-fluoroalcoxy, ou -O-(C₁₋₃-alkylène)-O ;
- 15 R₆ représente un groupe phényle, naphtalényle ou benzyloxy ;
 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;
 R₃ 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
 20 de solvat.
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que
 n représente un nombre entier égal à 1 ;
- 25 p représente un nombre entier allant de 1 à 4 ;
 A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X et/ou Y ;
 X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle;
 Y représente un groupe C₂-alcynylène ;
- 30 G représente une liaison simple ou un atome d'oxygène ;
 R₁ représente un groupe R₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₅ et/ou R₆ ;
 R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle, naphtalényle, isoxazolyle ;
- 35 R₅ représente un atome d'halogène ou un groupe cyano, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle ;
 R₆ représente un groupe phényle ;
 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyle ;
à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

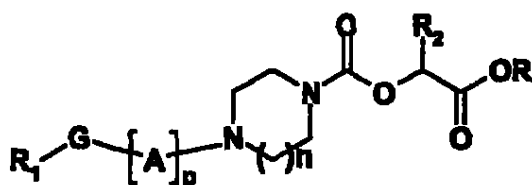
5

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que

R_1 représente un atome d'hydrogène ;

10 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle ou C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-3} -alkyle.

15 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 (II)

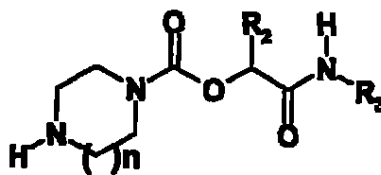


(II)

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

20 par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R_3NH_2 dans laquelle R_3 est tel que défini dans la formule générale (I).

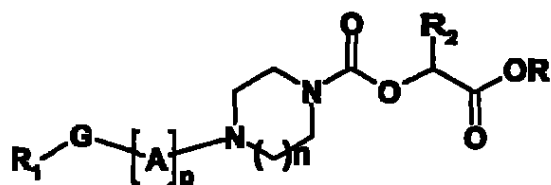
25 6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant l'étape consistant à transformer le carbamate-amide de formule générale (V)



(V)

dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, par réaction avec un dérivé de formule générale $R_1-G-[A]_p-W$ (VI) dans laquelle R_1 , G , p et A sont tels que définis dans la formule générale (I) et W représente un atome de chlore, brome ou iode, ou un groupe mésylate ou tosylate.

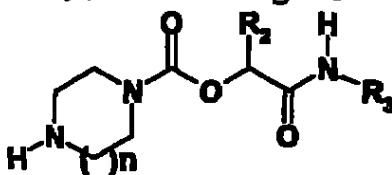
7. Composé répondant à la formule générale (II),



(II)

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

8. Composé répondant à la formule générale (V),



(V)

dans laquelle R_2 , R_3 et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

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

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

- 29
11. Utilisation d'un composé de Formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel d'addition à un acide, 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/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.
12. 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 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, 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.

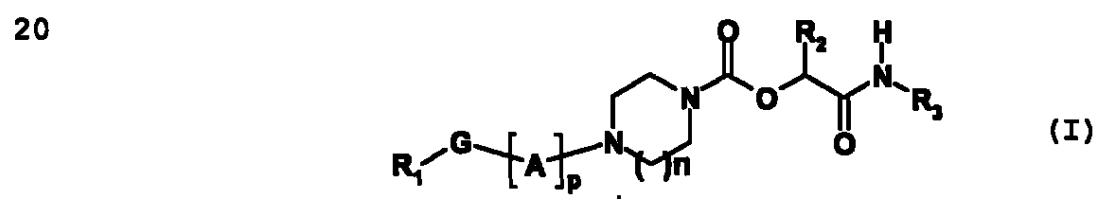
DERIVADOS DE ALQUILPIPERAZIN Y ALQUILHOMOPIPERAZIN-CARBOXILATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

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 PCT/FR2004/00328, inhibidores de la enzima FAAH (por sus iniciales en inglés: Fatty Acid Amido Hydrolase, amido-hidrolasa de ácidos grasos).

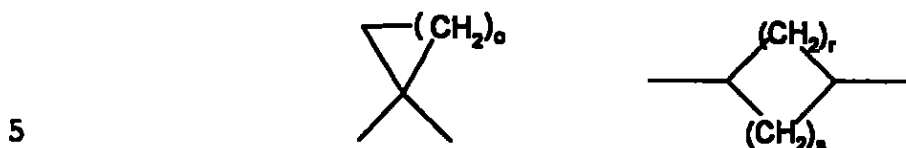
15 Todavía existe una necesidad de encontrar y desarrollar productos inhibidores de la enzima FAAH. Los compuestos de la invención responden a este objetivo.

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



- 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;
 - X representa un grupo metileno opcionalmente sustituido con
 - 30 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, dihydrobenzofuranilo, benzotienilo, dihydrobenzotienilo, 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;

- 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
- 5 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,
- 10 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} .
- 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 C_{1-6} , más particularmente metilo;
- Y representa bien un grupo alquenileno C_2 o bien un grupo alquinileno C_2 ;
- G representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo C=O;
- 30 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, difenilmetilo, quinolinilo, indolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo o tiazolilo;
- 35 R_5 representa un átomo de halógeno, más particularmente

cloro, flúor, bromo o yodo, o un grupo ciano, alquilo C₁₋₆, más particularmente un metilo, un isopropilo o un ter-butilo, alcoxi C₁₋₆, más particularmente un metoxi, fluoroalquilo C₁₋₆, más particularmente un trifluorometilo, fluoroalcoxi C₁₋₆, más particularmente un trifluorometxi, o
5 -O-(alquilenos C₁₋₃)-O, más particularmente un -OCH₂O-;
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,
10 cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃.

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 C₁₋₆, más particularmente metilo;
- Y representa un grupo alquinileno C₂;
- 20 G representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno;
- 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 o isoxazolilo;
- 25 R₅ representa un átomo de halógeno, más particularmente cloro o flúor, un grupo ciano, alcoxi C₁₋₆, más particularmente un metoxi o fluoroalquilo C₁₋₆, más particularmente un trifluorometilo;
- R₆ representa un grupo fenilo;
- 30 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.

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
 - 5 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
 - 10 - 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

15 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.

20 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

25 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

30 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
- 35 cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de

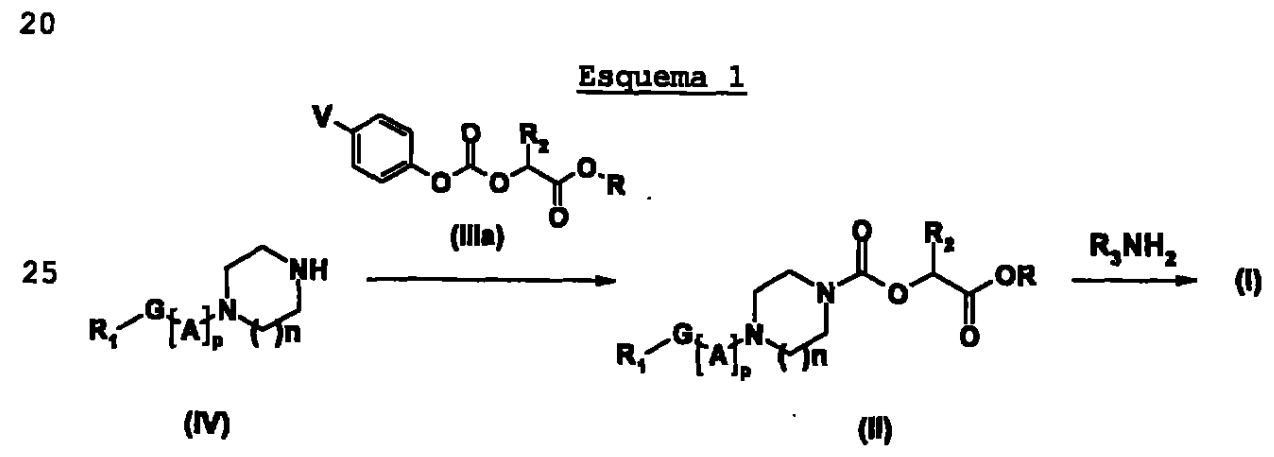
carbono, por ejemplo, C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;

- 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;

- 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.



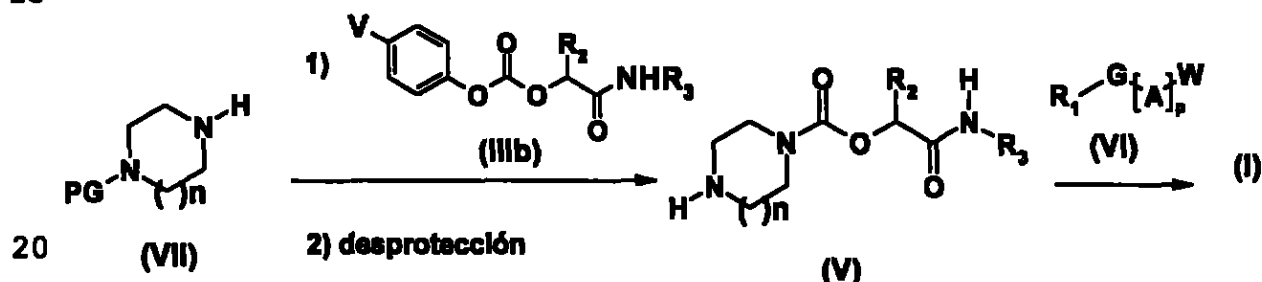
30 Otro método (esquema 2) de obtención de los compuestos de fórmula general (I) consiste en hacer reaccionar un derivado de piperazina o de homopiperazina de fórmula general (VII) en la que PG representa un grupo protector, tal como un ter-butiloxicarbonil (Boc), con un carbonato de fórmula
35 general (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 yodo o un grupo mesilato o tosilato. La reacción de N-
- 10 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

15



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 $R_3\text{NH}_2$, 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.

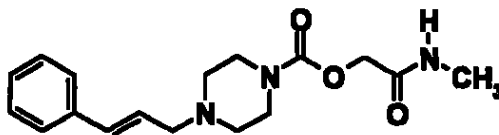
La invención, según otro de sus aspectos, tiene como objetivo igualmente los compuestos de fórmula (II) y (V). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

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.

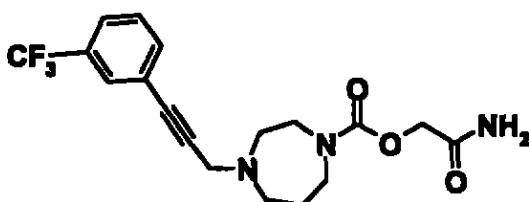
Punto de Fusión (°C): 109-111.

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 para-formaldehído 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
5 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
10 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
15 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.

20 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-(trifluoro-
metil)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
25 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
30 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.

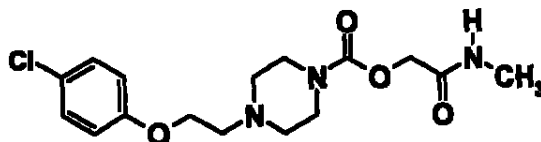
LC-MS: M+H = 384.

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

(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-hidroxi-N-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 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, 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 ambiente durante 3 horas.

35

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.

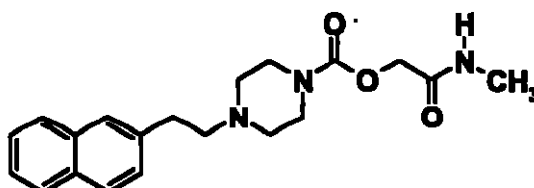
LC-MS: M+H = 356.

Punto de fusión: 159-161°C.

RMN ¹H (CDCl₃) 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-iletil)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-
 25 carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo preparado según el 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.

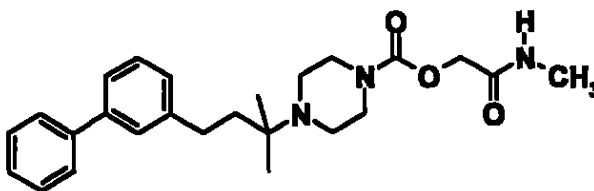
LC-MS: M+H = 356.

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, 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 mezcla 90/10
20 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.

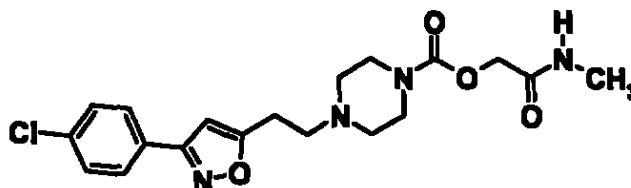
LC-MS: M+H = 424.

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
30 evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel 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 hidrocloreuro 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.

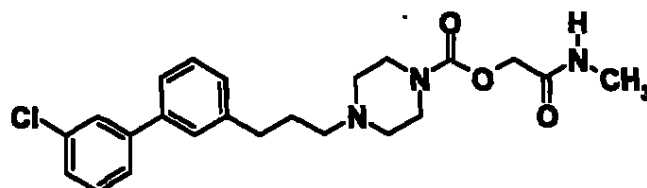
LC-MS: M+H = 407.

Punto de fusión: 130-132°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) 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.

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-1-ol, 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 frita 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,

54

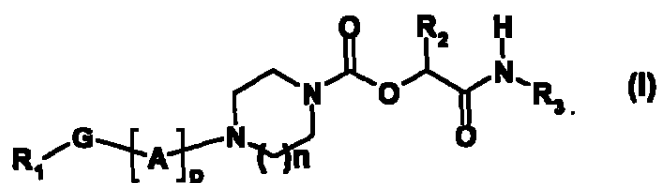
6H); 1,9 (m, 2H).

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 hidrocloruro.

Tabla 1

10



15

N°	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

N°	R ₁	G	[Al] _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

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≡C(CH ₂) 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

N°	R ₁	G	[Al] _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 [$1-^3\text{H}$]) de la anandamida [etanolamina $1-^3\text{H}$] 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 $1-^3\text{H}$] (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 [$1-^3\text{H}$] 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 a 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 canabinoides 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 canabinoides 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, náuseas 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 cardíaca, isquemias cardíacas, 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, 5 neuroepiteliomas, tumor de la epífisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwennomas), los trastornos del sistema inmunitario, principalmente las enfermedades autoinmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o 10 conectivitis, síndrome de Sjögren, 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, 15 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, 20 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 25 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 30 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.

35 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 y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

15

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

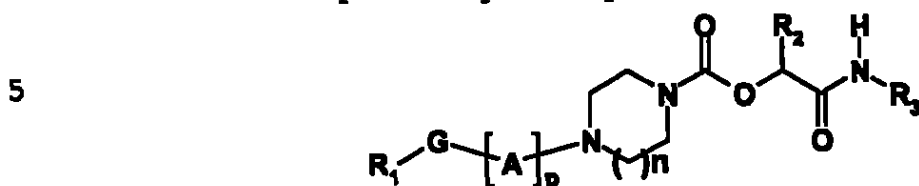
15 Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

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.

REIVINDICACIONES

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



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;

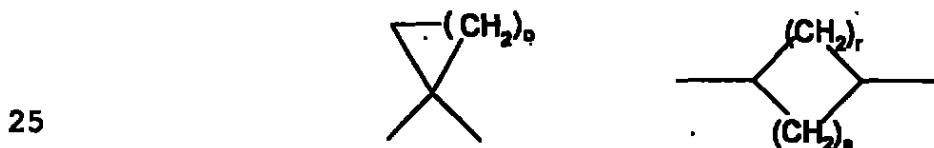
A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

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} -alquileno 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} -alquileno C_{1-3} ; o bien un grupo alquinileno C_2 ;

Z representa un grupo de fórmula:



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

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

30 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 C₃;
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-(alquileno 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 C₂;

G representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno;

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

5 R₄ representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo o isoxazolilo;

R₅ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi C₁₋₆ o fluoroalquilo C₁₋₆;

R₆ representa un grupo fenilo;

10 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;

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:

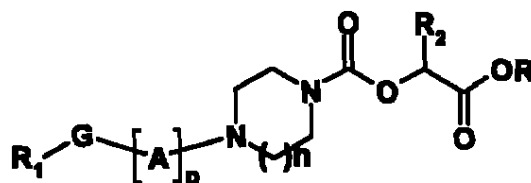
R₂ representa un átomo de hidrógeno;

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

20 cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃.

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

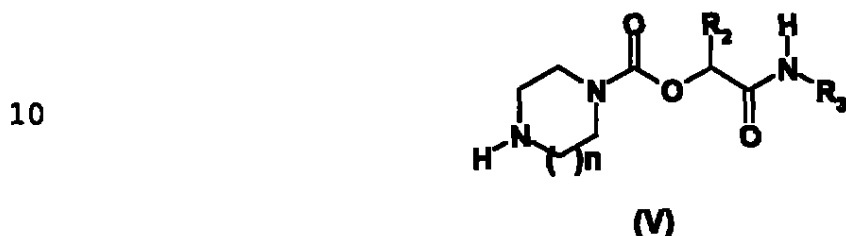
(II)

en la que m, R₁, R₂, 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 R₃NH₂ en

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

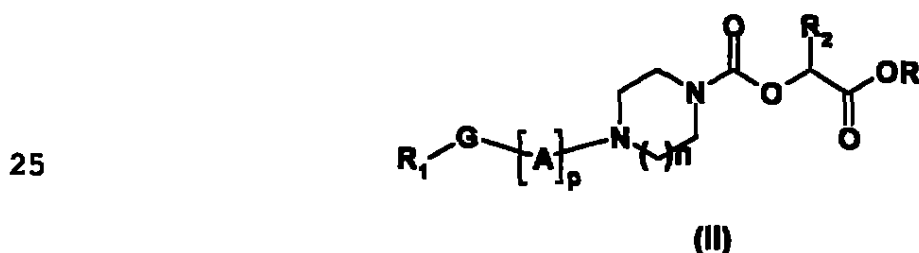
6. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la etapa que consiste en transformar la carbamato-amida de fórmula general (V)



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

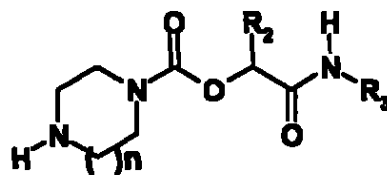
7. Compuesto que responde a la fórmula general (II):



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.

- 10 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.
- 15 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
- 20 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
- 25 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.
- 30 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,
- 35 nauseas, trastornos del comportamiento alimentario,

patologías neurológicas y psiquiátricas, enfermedades neurodegenerativas 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.

308874

(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 2005/090322 A1

(43) Fecha de publicación Internacional
29 Septiembre 2005 (29.09.2005)

(61) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 298/185, A61K 31/486, C07D 281/08, 209/16,
A61K 31/485, C07D 231/12, 239/28, A61K 31/508, C07D
277/28, A61P 29/00, 25/00, 37/00, 31/00, 33/00

(21) Número de solicitud Internacional:

PCT/FR2005/000460

(22) Fecha de presentación Internacional:

26 Febrero 2005 (25.02.2005)

(25) Idioma de la presentación:

Francés

(26) Idioma de la publicación:

Francés

(30) Datos de prioridad:

0401953

26 Febrero 2004 (26.02.2004) FR

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

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): ABOUAB-
DELLAH, Ahmed [FR/FR]; 2, rue des Eglantiers,

F-94320 Thiais (FR). ALMARIO GARCIA, Antonio
[ES/FR]; 28, avenue Roger Salengro, F-92290 Châtillonay
Malaubry (FR). HOORNAERT, Christian [BE/FR]; 48, avenue
Aristide Briand, F-92180 Antony (FR). LI, Adrien, Tak
[FR/FR]; 14, rue Pierre Bonnard, F-92280 Fontenay aux
Roses (FR).

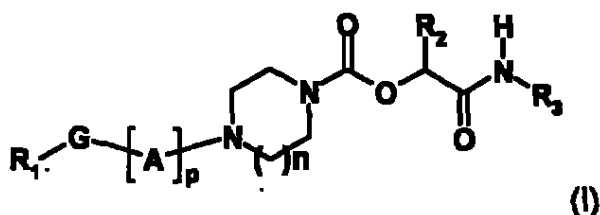
(74) Agente: MONAIN, Patrice; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 París (FR).

(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),
Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE ALQUILPIPERAZINA- Y ALQUILHOMOPIPERAZINA-CARBOXILATOS, SU PREPARACIÓN
Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH



(57) Resumen: Compuesto que responde a la fórmula
general (I): en la que n = 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; X = metileno opcionalmente sustituido; Y =
alquilenileno C₂ opcionalmente sustituido o alquilileno C₂; Z =
cicloalquilo C₃₋₇; G = enlace sencillo, O, S, SO, SO₂, C=O o
CH(OH); R₁ representa un grupo del tipo arilo o heteroarilo;
R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁;
R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₃; en forma
de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de
solvato, su utilización como inhibidores de la enzima FAAH
para el tratamiento del dolor, de la inflamación, de
enfermedades neurodegenerativas, etc.

WO 2005/090322 A1

3

WO 2005/090322 A1

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).

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.

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional.
- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de
las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las
modificaciones.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/185 A61K31/496 C07D261/08 C07D209/16 A61K31/495
C07D231/12 C07D239/26 A61K31/506 C07D277/28 A61P29/00
A61P25/00 A61P35/00 A61P37/00 A61P31/00 A61P33/00

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 A61K A61P

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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, 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	WO 03/097573 A (SEPRACOR INC) 27 November 2003 (2003-11-27) Revendications 17-74; Formules C-6	1-12
A	WO 97/14689 A (PF MEDICAMENT ; HALAZY SERGE (FR); LAMOTHE MARIE (FR)) 24 April 1997 (1997-04-24) Revendications 1, 7, 9, 13-14	1-12
A	WO 01/72728 A (BLUMBERG LAURA COOK ; BROWN MATTHEW FRANK (US); MCGLYNN MOLLY ANN (US)) 4 October 2001 (2001-10-04) the whole document	1-12
A	DE 198 16 889 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21 October 1999 (1999-10-21) Revendications 1-8	1-12
-/-		

☒ Further documents are listed 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
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2005

Date of mailing of the international search report

28/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Paludium 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 660 01

Authorized officer

PCT/FR2005/000450

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

P, X

WO 2004/099176 A (SANOFI-AVENTIS;
ABOUABDELLAH, AHMED; BURNIER, PHILIPPE;
HOORNAERT, CHR)
18 November 2004 (2004-11-18)
Revendications 1-12; Formule (I);
exemples; Tableaux 1-3

1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000450

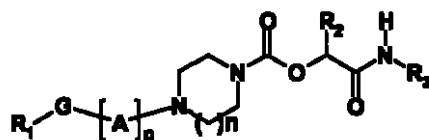
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03097573	A	27-11-2003	AU 2003237882 A1	02-12-2003
			CA 2486055 A1	27-11-2003
			EP 1509489 A1	02-03-2005
			WO 03097573 A1	27-11-2003
			US 2004048907 A1	11-03-2004
WO 9714689	A	24-04-1997	FR 2740134 A1	25-04-1997
			AU 7306096 A	07-05-1997
			WO 9714689 A1	24-04-1997
WO 0172728	A	04-10-2001	AU 3946901 A	08-10-2001
			BG 107091 A	30-04-2003
			BR 0109703 A	04-02-2003
			CA 2404626 A1	04-10-2001
			CN 1450999 A	22-10-2003
			CZ 20023154 A3	12-11-2003
			EE 200200567 A	15-06-2004
			EP 1268455 A2	02-01-2003
			HR 20020785 A2	31-12-2004
			HU 0300567 A2	29-09-2003
			WO 0172728 A2	04-10-2001
			JP 2003528867 T	30-09-2003
			MX PA02009645 A	10-03-2003
			NO 20024649 A	27-09-2002
			NZ 521290 A	29-10-2004
			PL 358618 A1	09-08-2004
			SK 13652002 A3	08-01-2004
			US 2004058932 A1	25-03-2004
			US 2002107255 A1	08-08-2002
			ZA 200207827 A	30-09-2003
DE 19816889	A	21-10-1999	DE 19816889 A1	21-10-1999
WO 2004099176	A	18-11-2004	FR 2854633 A1	12-11-2004
			WO 2004099176 A1	18-11-2004

1022

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-083424 (22) Fecha de solicitud: 23/08/06 (30) Prioridad (31) 0401953 (32) 28/02/04 (33) FR		(51) Int Cl: C07D 295/185 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) AHMED ABOUABDELLAH Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26/09/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25/02/2005 No. de solicitud PCT/FR2005/000450		(87) Publicación Internacional Fecha: 29/09/2005 N° publicación: WO 2005/090322 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE ALQUILPIPERAZIN Y ALQUILHOMOPIPERAZINCARBOXILATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH			

Reivindicación(es):

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



(I)

en la que:

n representa un número entero igual a 1 ó 2;

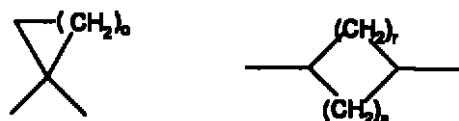
p representa un número entero que va de 1 a 7;

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

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 alquilenos 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 alquilileno 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;

G representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o de azufre, 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, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, naftalenilo, difenilmetilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, cinolinilo, niftiridinilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, benzotienilo, dihydrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indanilo, indazolilo, leindolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazopiridinilo, tiazopiridinilo, pirazopiridinilo, isoxazopiridinilo o isotiazopiridinilo;

R₅ representa un átomo de halógeno o un grupo clavo, nítro, alquilo C₁₋₆, alcoxil C₁₋₆, hidroxilo, tioalquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxil C₁₋₆, fluorotioalquilo C₁₋₆, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇CO₂R₈, NR₇SO₂R₈, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇, SO₂NR₇R₈ o -O-(alquilenos C₁₋₃)-O;



FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia - Teléfono: 334 11 11

79

Expediente No		No de Folio
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

29
80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-083424- -00000-0000
Fec 2006-08-23 17:30:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
TTL 11 PATENTE Y
EVS 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 6: 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 61,770
FECHA : AGOSTO 14 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54928397	14/08/2006	48,212,440.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SUN: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 14775-891-023-6

**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 ☐

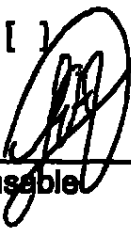
INCOMPLETA ☐

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. 2008

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	6 83424
	Solicitud internacional	FR2005/000450
	Fecha inicio fase nacional	26/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11919

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 CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
 Jefe de la división de Nuevas Creaciones

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

201006