



No. 06-083429- -00004-0000

Fecha: 2008-05-29 17:04:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 43**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: SANOFI-AVENTIS Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia Dirección: 174 Avenue de France Paris 75013 Francia Domicilio: Paris 75013 Francia Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>06-083.429</u> <u>06083429</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento a Su Despacho nuevo capítulo descriptivo en el que se han modificado las páginas 1,2,7,9,18,19,20,21,35 y 36 que se presentaron con la solicitud con errores tipográficos y solicito. Respetuosamente se tengan en cuenta para continuar con el trámite de la presente solicitud.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-39,741</u> Fecha: <u>19 de mayo de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

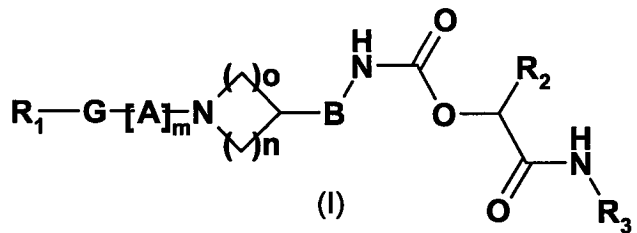
DERIVADOS DE PIPERIDINILALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

La invención tiene como objetivo los derivados de piperidinalquilcarbamatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Se conocen derivados de fenilalquilcarbamatos, de dioxan-2-.alquilcarbamatos y de piperidinil y piperacinil-alquilcarbamatos, descritos respectivamente en los documentos WO2004/067498 A, WO2004/020430 A y WO2004/099176, inhibidores de la enzima FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

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):



en la que

m representa un número entero que va de 1 a 4;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3;

o representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

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

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

Z representa un grupo de fórmula:



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

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

B representa un enlace covalente o un grupo alquilenos-C₁₋₆;

G representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo -CH(OH)-, CO, SO o SO₂;

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

R₄ representa un grupo elegido entre furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, isotiadiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, piridacnilo, pirimidinilo, piracnilo, triacnilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, ftalacnilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo o tiazolopiridinilo;

R₅ representa un átomo de halógeno, grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆, fluorotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenilo-C₁₋₃, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇CO₂R₈, NR₇SO₂R₈, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇, SO₂NR₇R₈ o -O-(alquilenilo-C₁₋₃)-O-;

R₆ representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracnilo, piridacnilo, pirimidinilo o pirimidiniloxi; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R₆ con uno o varios grupos R₅ idénticos o diferentes el uno del otro;

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

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆;

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

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

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

m representa un número entero que va de 1 a 4;

n representa un número entero igual a 1 ó 2;

o representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo;

Y representa un grupo alquinileno-C₂;

5 B representa un enlace covalente o un grupo alquilen-C₁₋₆, más particularmente metileno o etileno;

G representa un enlace covalente o un átomo de oxígeno;

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

10 R₄ representa un grupo elegido entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, piridinilo, naftalenilo, quinolinilo o isoquinolinilo;

R₅ representa un átomo de halógeno, más particularmente cloro, bromo o flúor, un grupo ciano, NR₇R₈, grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo o isopropilo, alcoxi-C₁₋₆, más particularmente metoxi o etoxi, fluoroalquilo-C₁₋₆, más particularmente trifluorometilo, o fluoroalcoxi-C₁₋₆, más particularmente trifluorometoxi;

R₆ representa un grupo fenilo, feniloxi o pirimidiniloxi; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R₆ con uno o varios grupos R₅ idénticos o diferentes el uno del otro;

20 R₇ y R₈ representan de manera independiente el uno del otro un grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo;

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 cicloalquilo-C₃₋₇-alquilen-C₁₋₃;

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

n, o, A, B, G, R₁, R₂ y R₃ son tales como se han definido en la fórmula (I) o en el subgrupo anterior;

m representa un número entero igual a 1 ó 2, más particularmente igual a 1.

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

m, A, B, G, R₁, R₂ y R₃ son tales como se han definido en la fórmula (I) o en los subgrupos anteriores;

n es igual a 2;

35 o es igual a 2;

Entre los compuestos de fórmula general (I) y de los subgrupos anteriores, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

m, n, o, A, B, G, R₂ y R₃ son tales como se han definido en la fórmula (I) o en los subgrupos anteriores;

- 5 R₁ representa un grupo R₄ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₅ y/o R₆, más particularmente con uno o dos grupos R₅ y/o R₆;

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

- 10 R₅ representa un átomo de halógeno, más particularmente cloro, bromo o flúor, un grupo ciano, NR₇R₈, grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo o isopropilo, alcoxi-C₁₋₆, más particularmente metoxi o etoxi, fluoroalquilo-C₁₋₆, más particularmente trifluorometilo, o fluoroalcoxi-C₁₋₆, más particularmente trifluorometoxi;

- 15 R₆ representa un grupo fenilo, feniloxi o pirimidinilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R₆ con uno o varios grupos R₅ idénticos o diferentes el uno del otro;

R₇ y R₈ representan de manera independiente el uno del otro un grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo.

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

m, n, o, A, B, G y R₁ son tales como se han definido en la fórmula (I) o en los subgrupos anteriores;

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

- 25 R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo.

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

- {1-[(3,4'-difluorobifenil-4-il)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 30 - {1-[(3-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- {1-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 35 - {1-[4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)bencil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- 2-{1-[3-(trifluorometoxi)bencil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-{1-[4-(trifluorometoxi)bencil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 5 - 2-[1-(3-*terc*-butoxibencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-[1-(3-*terc*-butoxibencil)piperidin-4-il]metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 10 - 2-[1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-[1-(2,5-diclorobencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-[1-(3,5-diclorobencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-[1-(2-cloro-5-fluorobencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 15 - 2-[1-(3-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-[1-(3-cloro-5-metilbencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-{1-[(3,4'-difluorobifenil-4-il)metil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 20 - 2-{1-[(3-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)metil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-{1-[4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)bencil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- {1-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]piperidin-4-il}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 25 - {1-[3-(trifluorometoxi)bencil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- {1-[4-(trifluorometoxi)bencil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 30 - {1-[3-(pirimidin-2-iloxi)bencil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-[1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 35 - 2-[1-(3-cloro-4-fluorobencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- 2-[1-(3-ciano-5-fluorobencil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-{1-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 5 - (1-[[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]metil]piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-[[5-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil]piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- [1-{{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}metil}piperidin-4-il]etilcarbamato
- 10 de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-(1-[[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]metil]piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-(1-[[5-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil]piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 15 - 2-[1-{{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}metil}piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-(1-{2-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-
- 20 (metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{3-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]propil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 25 - (1-{3-[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]propil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- {1-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{1-[3-(4-clorofenoxi)fenil]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-
- 30 2-oxoetilo ;
- (1-{1-[2-cloro-3-(4-clorofenoxi)fenil]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-(1-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 35 - 2-{1-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-

2-oxoetilo ;

- {1-[4-(4-clorofenil)but-3-in-1-il]piperidin-4-il}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- {1-[5-(4-clorofenil)pent-4-in-1-il]piperidin-4-il}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

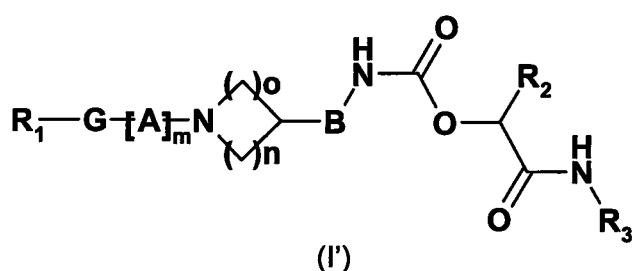
- {1-[5-(2,5-diclorofenil)pent-4-in-1-il]piperidin-4-il}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- {1-[4-(4-clorofenil)but-3-in-1-il]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- {1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)but-3-in-1-il]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- {1-[4-(2,5-diclorofenil)but-3-in-1-il]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

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



en la que

m representa un número entero que va de 1 a 4;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3;

o representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

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

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

Z representa un grupo de fórmula:



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

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

5 B representa un enlace covalente o un grupo alquileo- C_{1-6} ;

G representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo $-CH(OH)-$, CO, SO o SO_2 ;

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

10 R_4 representa un grupo elegido entre furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, isotiadiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, benzotienilo, dihydrobenzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihydrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihydrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo o tiazolopiridinilo;

20 R_5 representa un átomo de halógeno, grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquileo- C_{1-3} , 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 , $SO_2NR_7R_8$ o $-O-(alquileo-C_{1-3})-O-$;

25 R_6 representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracinilo, piridacinilo o pirimidinilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_6 con uno o varios grupos R_5 idénticos o diferentes el uno del otro;

30 R_7 y R_8 representan de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , o forman con el o los átomos que los contienen un ciclo elegido entre un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente 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 cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} .

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

m representa un número entero que va de 1 a 3;

n representa un número entero igual a 1 ó 2;

o representa un número entero igual a 2;

A es un grupo metileno;

B representa un enlace covalente o un grupo alquilenos- C_{1-6} , más particularmente metileno o etileno;

G representa un enlace covalente o un átomo de oxígeno;

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

R_4 representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, naftalenilo o isoquinolinilo;

R_5 representa un átomo de halógeno, más particularmente cloro, bromo o flúor, grupo ciano, grupo N,N -dimetilamino, grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente isopropilo, alcoxi- C_{1-6} , más particularmente metoxi o etoxi, o fluoroalquilo- C_{1-6} , más particularmente trifluorometilo;

R_6 representa un grupo fenilo;

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 cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} .

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

m , n , o , A , B , G y R_1 son tales como se han definido en el subgrupo 1;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

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

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

- {1-[(2-clorofenil)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- {1-[(4-clorofenil)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;

- {1-[(4-clorofenil)metil]piperidin-4-il}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- (1-[4-(1-metiletil)fenil]metilpiperidin-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- [1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-4-il]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 5 - [1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-4-il]metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2- [1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- [1-(2-bifenil-4-iletil)piperidin-4-il]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- [1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il]metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 2-{1-[(4-bromofenil)metil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 10 - 2-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-(1-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 15 - 2-{1-[(2,3-diclorofenil)metil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-{1-[(3,4-diclorofenil)metil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2- [1-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 20 - 2- [1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2- [1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]etil}piperidin-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 25 - (1-{2-[(4-fluorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[(4-clorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 30 - (1-{2-[(2,4-diclorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[(4-clorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 1-{2-[(2,4-diclorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 35

- 2-(1-{2-[(4-fluorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-(1-{2-[(4-clorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 5 - (1-{2-[(4-fluorofenil)oxi]etil}pirrolidin-3-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[(4-clorofenil)oxi]etil}pirrolidin-3-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 10 - {1-[2-(4-clorofenil)etil]piperidin-4-il}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- {1-[2-(4-cianofenil)etil]piperidin-4-il}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[(isoquinolin-5-il)oxi]etil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 15 - [1-(2-naftalen-1-iletil)piperidin-4-il]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- [1-(2-naftalen-2-iletil)piperidin-4-il]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- {1-[3-(4-clorofenil)propil]piperidin-4-il}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{3-[4-(metiloxi)fenil]propil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 20 - {1-[2-(3-clorofenil)etil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[4-(etiloxi)fenil]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 25 - {1-[2-(2,4-diclorofenil)etil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- [1-(2-naftalen-1-iletil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 30 - [1-(2-naftalen-2-iletil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- (1-{3-[4-(metiloxi)fenil]propil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 2-{1-[2-(2-clorofenil)etil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- 35 - 2-{1-[2-(2-clorofenil)etil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- 2-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

- 2-(1-{2-[4-(etiloxi)fenil]etil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

5 - 2-{1-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)etil]piperidin-4-il}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;

-2- (1-{3-[4-(etiloxi)fenil]propil}piperidin-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

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

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

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

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

En el marco de la invención, se entiende por:

25 - C_{t-z} donde t y z pueden tener los valores de 1 a 7, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo, C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;

30 - 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, tercbutilo, pentilo o hexilo;

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

35 - cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo-

C₃₋₇ representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

- alquenileno, un grupo alifático de 2 carbonos, insaturado divalente, más particularmente etileno;

5 - alquinileno-C₂, un grupo -C≡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;

10 - 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;

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

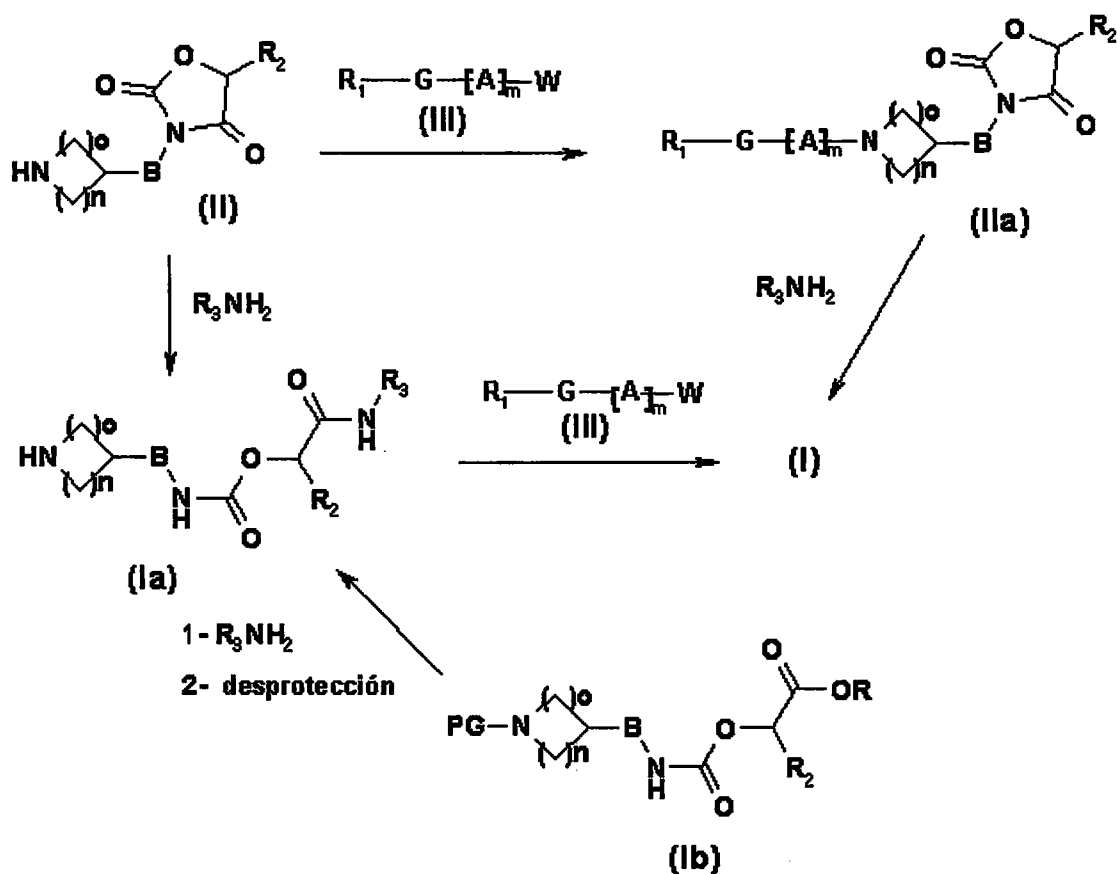
- átomo de halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo.

20 En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva, tal como un hidroxilo o una amina, durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Green *et al.*, 2^a Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Los compuestos de la invención pueden prepararse según diferentes métodos ilustrados por el esquema 1 siguiente.

25 Así, un primer método (esquema 1) consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II), en la que B, R₂, n y o son tales como se han definido en la fórmula general (I), con un derivado de fórmula general (III) en la que W representa un grupo mesilato, tosilato, o un átomo de cloro, bromo o yodo y m, G, A y R₁ son tales como se han definido en la fórmula general (I), en presencia de una base tal como
30 triethylamina, hidruro de sodio, terc-butóxido de sodio o carbonato de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Esquema 1



- La oxazolidin-diona de fórmula general (IIa) obtenida de esta manera se transforma en un compuesto de fórmula general (I), por aminólisis mediante una amina de fórmula general R_3NH_2 en la que R_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I). La reacción de aminólisis puede realizarse en un disolvente tal como metanol o etanol o en una mezcla de disolventes tales como metanol y tetrahydrofurano o metanol y dioxano.
- Una variante para la obtención de los compuestos de fórmula general (I) (esquema 1) consiste en transformar un compuesto de fórmula general (II) tal como se ha definido anteriormente por aminólisis, en las condiciones descritas anteriormente, mediante una amina de fórmula general R_3NH_2 tal como se ha definido anteriormente para obtener un derivado carbamato-amida de fórmula general (Ia), en la que B, R_2 , R_3 , n y o son tales como se han definido en la fórmula general (I). El compuesto de fórmula general (I) se obtiene por reacción del compuesto (Ia) con un derivado de fórmula general (III) tal como se ha definido anteriormente, en las condiciones descritas anteriormente.

105
1024

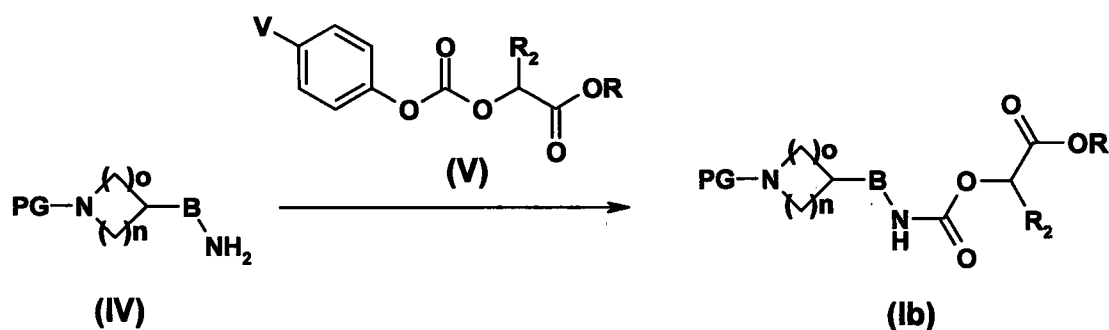
El derivado carbamato-amida de fórmula general (Ia) tal como se ha definido anteriormente también puede obtenerse a partir del carbamato-éster de fórmula general (Ib), en la que B, R₂, n y o son tales como se han definido en la fórmula general (I), PG representa un grupo protector tal como Boc (*terc*-butiloxycarbonilo) y R

5 representa un grupo metilo o etilo, por aminólisis mediante una amina de fórmula general R₃NH₂ tal como se ha definido anteriormente y en las condiciones descritas anteriormente, y desprotección posterior, por ejemplo, en presencia de una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol.

Los carbamatos-ésteres (Ib) pueden prepararse según el método ilustrado por

10 el esquema 2 siguiente.

Esquema 2



Según el esquema 2, el carbamato-éster de fórmula general (Ib) se obtiene

15 haciendo reaccionar una amina de fórmula general (IV), en la que B, n y o son tales como se han definido en la fórmula general (I) y PG representa un grupo protector tal como Boc, con un carbonato de fórmula general (V) en la que V representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R₂ es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo.

20 Cuando no se describe su modo de preparación, los compuestos de fórmula general (II), pueden prepararse según los métodos que están descritos en la bibliografía o según métodos análogos a los descritos o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los carbonatos de fórmula general (V) pueden prepararse según cualquier

25 método descrito en la bibliografía, por ejemplo, por reacción de un alcohol de fórmula general HOCHR₂COOR en la que R representa un grupo metilo o etilo con cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmulas generales (III), (IV) y las aminas de fórmula general R_3NH_2 están disponibles comercialmente o se preparan según los métodos descritos en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula general (Ia), en la que B, R_2 , R_3 , n y o son tales como se han definido en la fórmula general (I), son nuevos y también forman parte de la invención. Son útiles como intermedios de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

Los compuestos de fórmula general (IIa), en la que m, G, A, R_1 , B, R_2 , n y o son tales como se han definido en la fórmula general (I), excluyendo el compuesto 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,4-oxazolidindiona, son nuevos y también forman parte de la invención. Son útiles como intermedios de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

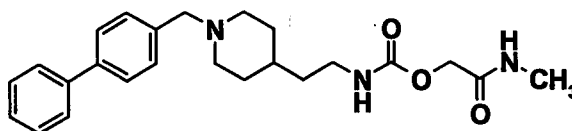
Los ejemplos que aparecen a continuación ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la invención. Los microanálisis, los espectros de I.R. y de R.M.N. y/o los análisis por LC-MS (Cromatografía Líquida acoplada con Espectrometría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

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

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

Ejemplo 1 (compuesto N°25)

2-[1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



1.1. clorhidrato de 3-(2-piperidin-4-iletil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

A una disolución de 10 g (77,40 mmoles) de 2-piperidin-4-iletanol, de 22,33 g (85,14 mmoles) de trifenilfosfina y de 9,39 g (92,88 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona (J. Med. Chem. 1991, 34, 1538-1544) en 150 ml de tetrahidrofurano, enfriada a aproximadamente -10°C, se añade, gota a gota, en atmósfera inerte, una disolución de 15,65 g (77,40 mmoles) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) en 25 ml de tetrahidrofurano manteniendo la temperatura del medio de reacción entre -10°C y 0°C.

Se mantiene la agitación a 0°C durante 1 hora y a 25°C durante 22 horas. Se recoge el sólido formado por filtración, se lava varias veces con tetrahydrofurano y se seca en vacío a aproximadamente 70°C. Se recoge este sólido con una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol. Se recoge el sólido formado por filtración y se lava con acetato de etilo y éter.

Se obtienen, después de secar en vacío a aproximadamente 70°C, 6,45 g de clorhidrato en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 178°C

1.2. 3-{2-[1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-4-il]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se lleva a reflujo durante 17 horas una disolución de 0,40 g (1,61 mmoles) de clorhidrato de 3-(2-piperidin-4-ilet)-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 1.1., de 0,326 g (1,61 mmoles) de 4-(clorometil)bifenilo y de 0,51 g (4,82 mmoles) de carbonato de sodio, en 3 ml de acetonitrilo. Se deja que alcance la temperatura ambiente, se filtra y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el resto con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3 y 95/5 de diclorometano y metanol.

Se obtienen 0,46 g de producto en forma de un sólido beige.

1.3. 2-[1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución de 0,45 g (1,19 mmoles) de 3-{2-[1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-4-il]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 1.2., en 5 ml de metanol, se añaden 3 ml (5,97 mmoles) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahydrofurano. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de concentrar bajo presión reducida, se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 y 90/10 de diclorometano y metanol. Se obtiene una pasta amarilla que se cristaliza en diisopropiléter.

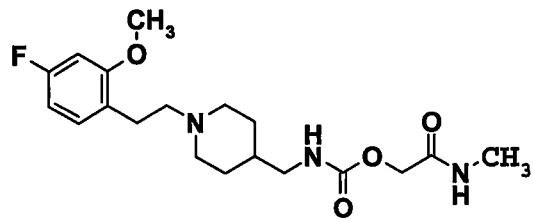
Se obtienen 0,40 g de producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS: M+H = 410

PF (°C): 106-110°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,2-1,50 (banda ancha, 5H); 1,70 (m, 2H); 2,0 (t ancho, 2H); 2,90 (d, 3H); 3,0 (m, 2H); 3,30 (q, 2H); 3,55 (s, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,80 (s ancho, 1H); 6,15 (s ancho, 1H); 7,40 (m, 5H); 7,60 (m, 4H).

Ejemplo 2 (compuesto N°52)
(1-{2-[4-fluoro-2-(metoxi)fenil]etil}piperidin-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



2.1. 4-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una disolución de 10,08 g (46,81 mmoles) de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetil etilo y de 9,90 ml (70,21 mmoles) de trietilamina en 100 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añade, gota a gota, en atmósfera inerte, una disolución de 4 ml (51,49 mmoles) de cloruro de mesilo en 10 ml de diclorometano. Se quita el baño y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade agua al medio de reacción, se separa la fase acuosa, se extrae una vez con diclorometano, se lavan las fases orgánicas juntas con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen de esta manera 13,7 g de producto en forma de aceite naranja que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

2.2. 4-[(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se lleva a reflujo durante 24 horas una suspensión de 13,60 g (46,36 mmoles) de 4-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 2.1., de 9,37 g (92,72 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 16,02 g (139,08 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, en una mezcla de 180 ml de tetrahydrofurano y de 30 ml de dimetilformamida. Se deja que alcance la temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se recoge el resto con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 y 95/5 de diclorometano y metanol.

Se obtienen 12,53 g de producto en forma de sólido naranja pardo.

2.3. clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

A una suspensión de 12,51 g (41,95 mmoles) de 4-[(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, obtenido en la etapa 2.2., en 65 ml de dioxano, se añaden 38,10 ml (209,75 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol. Se mantiene la agitación a aproximadamente 60°C durante 17 horas. Se deja que alcance la temperatura ambiente. Se recoge el sólido formado por filtración, se lava varias veces con éter y se seca en vacío a aproximadamente 70°C.

Se obtienen 8,41 g de producto en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 195-200°C

2.4. 3-[(1-{2-[4-fluoro-2-(metoxi)fenil]etil} piperidin-4-il)metil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se utiliza el método descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.2.). A partir de 0,40 g (1,70 mmoles) de clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 2.3., de 0,423 g (1,70 mmoles) de metanosulfonato de 2-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]etilo (EP1340761) y de 0,54 g (5,11 mmoles) de carbonato de sodio, se obtienen después del tratamiento 0,590 g de producto en forma de un aceite amarillo viscoso, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

2.5. (1-{2-[4-fluoro-2-(metoxi)fenil]etil}piperidin-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede siguiendo el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A partir de 0,58 g (1,66 mmoles) de 3-[(1-{2-[4-fluoro-2-(metoxi)fenil]etil}piperidin-4-il)metil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 2.4., y de 8,28 ml (16,55 mmoles) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano, metanol y amoníaco al 28%, seguido de lavado con diisopropiléter, se obtienen 0,315 g de producto en forma de un sólido blanco.

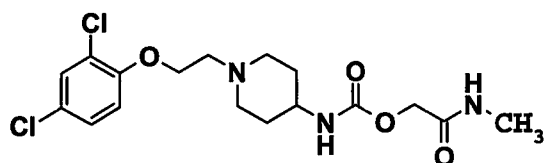
LC-MS: M+H = 382

PF (°C): 126-128°C

RMN¹H (DMSO) δ (ppm): 1,10 (m, 2H); 1,35 (s ancho, 1H); 1,60 (d ancho, 2H); 1,85 (t ancho, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,60 (m, 5H); 2,90 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 4,30 (s, 2H); 6,65 (td, 1H); 6,80 (dd, 1H); 7,15 (m, 2H); 7,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 3 (compuesto N°68)

(1-{2-[(2,4-diclorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



3.1. 4-[[[2-(etiloxi)-2-oxoetil]oxi]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se calienta a reflujo durante 30 horas, una suspensión de 5,09 g (25,42 mmoles) de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 13,45 g (59,99 mmoles) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo (J. Med. Chem., 1999, 42, 277-290) en 300 ml de tolueno.

Se deja que alcance la temperatura ambiente, se separa la parte insoluble mediante filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido de esta manera mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 30/70 de acetato de etilo y ciclohexano.

Se obtienen de esta manera 6,62 g de producto en forma de aceite amarillo claro.

3.2. 4-[[[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxi]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se opera como en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A partir de 6,33 g (19,16 mmoles) de 4-[[[2-(etiloxi)-2-oxoetil]oxi]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 3.1., y de 47,90 ml (95,81 mmoles) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, se obtienen 5,90 g de producto en forma de pasta amarilla pegajosa.

3.3. clorhidrato de piperidin-4-ilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se utiliza el método descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.3.). A partir de 5,90 g (18,71 mmoles) de 4-[[[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxi]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 3.2. y de 17 ml (93,53 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol, se obtienen 3,83 g de clorhidrato en forma de un sólido blanco después de lavar con diisopropiléter y de secar en vacío a aproximadamente 70°C.

PF (°C): 153°C

3.4. (1-{2-[(2,4-diclorofenil)oxi]etil}piperidin-4-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se utiliza el método descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.2.). A partir de 0,51 g (1,89 mmoles) de clorhidrato de piperidin-4-ilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,

preparado en la etapa 3.3., de 0,50 g (1,99 mmoles) de 1-[(2-bromoetil)oxi]-2,4-diclorobenceno y de 0,60 g (5,68 mmoles) de carbonato de sodio, y después de cromatografiar en gel de sílice eluyendo con una mezcla 94/6/0,6 y 95/5/0,5 de diclorometano, metanol y amoniaco al 28%, seguido de un lavado con diisopropiléter, se obtienen 0,44 g de producto en forma de un sólido blanco.

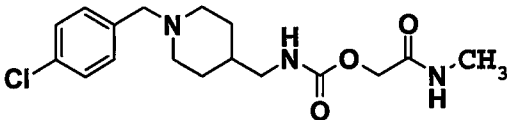
LC-MS: M+H = 404

PF (°C): 115-119°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (m, 2H); 2,0 (d ancho, 2H); 2,35 (t ancho, 2H); 2,90 (d, 3H); 3,0 (m, 4H); 3,60 (m, 1H); 4,15 (t, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,75 (d ancho, 1H); 6,15 (s ancho, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,20 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H).

Ejemplo 4 (compuesto N°4)

clorhidrato de {1-[(4-clorofenil)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



4.1. clorhidrato de (piperidin-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas una disolución de 0,50 g (2,13 mmoles) de clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 2.3. y de 5,30 ml (10,65 mmoles) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahydrofurano y 10 ml de metanol. Después de concentrar bajo presión reducida, se trata el resto obtenido con una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol. Se recoge el clorhidrato obtenido por filtración, se lava con diisopropiléter y se seca en vacío a aproximadamente 70°C.

Se obtienen 0,49 g de polvo blanco.

4.2. clorhidrato de {1-[(4-clorofenil)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se agita a temperatura ambiente una mezcla de 0,118 g (0,44 mmoles) de clorhidrato de (piperidin-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, de 0,283 g (1,33 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio y de 0,626 g (4,45 mmoles) de 4-clorobenzaldehído en 5 ml de una disolución de ácido acético al 1% en N,N-dimetilformamida. Después de 24 horas de agitación, se añaden 2 g de resina ácida DOWEX 50WX2 (Fluka) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se filtra y se lava la resina 3 veces con 5 ml de N,N-dimetilformamida, 3

112
111

veces con 5 ml de diclorometano y 3 veces con 5 ml de metanol. Se trata la resina durante una hora a temperatura ambiente con 8 ml de una disolución (2M) de amoniaco en metanol. Se filtra y se concentra el filtrado en vacío. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 94/6 de diclorometano y metanol que contiene 2% de una disolución acuosa de amoniaco al 28%. Se trata el resto aceitoso obtenido con 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico (0,1N) en isopropanol. Se concentra y se obtienen 0,067 g de polvo blanco.

PF (°C): 220-222°C

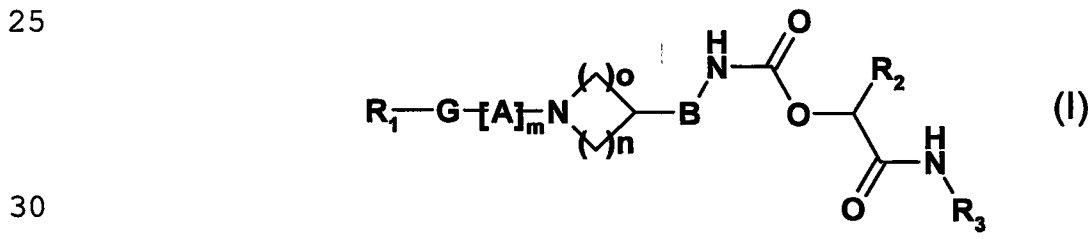
LC-MS: M+H = 354

10 RMN-¹H (DMSO-d₆ / D₂O) : δ (ppm): 1,20 (m, 2H); 1,40 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,90 (t, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,75 (d, 2H); 2,90 (d, 2H); 3,40 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 7,95 (m, 4H).

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

- 15 En esta tabla:
- en la columna «base o sal», «base» significa que el compuesto está en forma de base libre, mientras que «HCl» representa un compuesto en forma de clorhidrato y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base),
 - *t*-BuO, Me, Et e *i*-Pr, representan respectivamente los grupos *terc*-butoxi, metilo, etilo e isopropilo, y
 - 20 - Ph representa un grupo fenilo.

Tabla 1



N°	R ₁	G	[A] _m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
1.	4-Cl-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	144-146
2.	4-Ph-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	165-167

113
172

N°	R ₁	G	[A]m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
3.	2-Cl-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	173- 175
4.	4-Cl-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	220- 222
5.	4-iPr-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	159- 161
6.	4-Ph-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	205- 207
7.	[2-F,4-(4-F-fenil)]- fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	156- 158
8.	[2-Cl,4-(4-F-fenil)]- fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	163- 169
9.	3-(4-F-feniloxi)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	163- 165
10.	4-[(3-F,4-Cl)-feniloxi]-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	96- 104
11.	naftalen-2-ilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	156- 157
12.	4-Br-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	107- 111
13.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	90-92
14.	4-CF ₃ -fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	116- 120
15.	3-CF ₃ O-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	418*
16.	4-CF ₃ O-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	109- 111
17.	(2-Cl,3-Cl)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	114- 116
18.	(2-Cl,4-Cl)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	117- 119
19.	(2-Cl,5-Cl)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	125- 127

114
173

N°	R ₁	G	[A]m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
20.	(3-Cl,4-Cl)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	101-105
21.	(3-Cl,5-Cl)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	124-126
22.	(2-Cl,5-F)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	102-104
23.	(2-F,3-Cl)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	104-106
24.	(3-Cl,5-CH ₃)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	79-81
25.	4-Ph-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	106-110
26.	[2-F,4-(4-F-fenil)]- fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	143-145
27.	[2-Cl,4-(4-F-fenil)]- fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	98-102
28.	4-[(3-F,4-Cl)-feniloxi]-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	109-111
29.	naftalen-1-ilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	86-88
30.	naftalen-2-ilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	87-93
31.	piridin-2-ilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	104-106
32.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	HCl (1/1)	136-138
33.	4-Cl-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	HCl (1/1)	168-170
34.	4-CN-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	179-181
35.	(2-Cl,3-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	117-123
36.	(2-Cl,4-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	134-138

45
174

N°	R ₁	G	[A]m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
37.	(2-Cl,6-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	163- 167
38.	(3-Cl,4-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	130- 132
39.	4-Ph-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	174- 178
40.	4-feniloxi-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	144- 146
41.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	HCl (1/1)	185- 187
42.	4-F-naftalen-1- ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	124- 130
43.	naftalen-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	HCl (1/1)	198- 202
44.	3-Cl-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	93-95
45.	4-EtO-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	134- 136
46.	4-Me ₂ N-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	130- 132
47.	(2-Cl,3-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	81-87
48.	(2-Cl,4-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	125- 127
49.	(2-Cl,4-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	H	base	115- 119
50.	(2-Cl,6-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	144- 148
51.	(3-Cl,4-Cl)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	123- 127
52.	(2-MeO,4-F)- fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	126- 128
53.	4-feniloxi-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	120- 124

116
115

N°	R ₁	G	[A]m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
54.	naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	148- 150
55.	4-F-naftalen-1-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	120- 124
56.	naftalen-2-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	163- 166
57.	2-Cl-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	121- 123
58.	4-F-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	122- 124
59.	4-EtO-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	118- 120
60.	(2-Cl,6-F)-fenilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	88-90
61.	4-Cl-fenilo	enlace	(CH ₂) ₃	2	2	enlace	H	-CH ₃	HCl (1/1)	132- 134
62.	4-MeO-fenilo	enlace	(CH ₂) ₃	2	2	enlace	H	-CH ₃	HCl (1/1)	175- 177
63.	4-MeO-fenilo	enlace	(CH ₂) ₃	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	155- 157
64.	4-MeO-fenilo	enlace	(CH ₂) ₃	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	118- 120
65.	4-F-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	135- 137
66.	4-Cl-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	141- 145
67.	(2-Cl,3-Cl)-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	128- 130
68.	(2-Cl,4-Cl)-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	115- 119
69.	(2-Cl,4-Cl)-fenilo	O	CH(CH ₃)CH ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	HCl (1/1)	141- 143

117
776

N°	R ₁	G	[A]m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
70.	(3-Cl,4-Cl)-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	146-148
71.	4-Cl-naftalen-1-ilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	136-140
72.	4-Cl-naftalen-1-ilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	H	base	141-143
73.	quinolin-5-ilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	140-142
74.	isoquinolin-5-ilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	149-153
75.	4-Cl-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	115-119
76.	(2-Cl,3-Cl)-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	117-119
77.	(2-Cl,4-Cl)-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	137-139
78.	(2-Cl,4-Cl)-fenilo	O	CH(CH ₃)CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	194-196
79.	(3-Cl,4-Cl)-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	98-100
80.	4-Cl-naftalen-1-ilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	116-120
81.	quinolin-5-ilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	220-224
82.	isoquinolin-5-ilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	74-78
83.	4-F-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	125-129
84.	4-Cl-fenilo	O	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	109-113
85.	4-Cl-fenilo	O	(CH ₂) ₃	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	133-137

118
177

N°	R ₁	G	[A]m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
86.	4-F-fenilo	O	(CH ₂) ₂	1	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	354*
87.	4-Cl-fenilo	O	(CH ₂) ₂	1	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	67-69
88.	3-(4-F-feniloxi)- fenilo	enlace	CH ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	107- 109
89.	5-(4-Cl-fenil)- isoxazol-3-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	151- 153
90.	3-CF ₃ O-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	73-75
91.	4-CF ₃ O-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	104- 106
92.	3-(pirimidin-2- iloxi)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	196- 200
93.	3-(4-Cl-fenil)- isoxazol-5-ilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	148- 150
94.	5-(4-Cl-fenil)- 1,3-oxazol-2-ilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	143- 145
95.	4-(4-CF ₃ -fenil)- 1,3-tiazol-2-ilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	172- 174
96.	5-(4-Cl-fenil)- isoxazol-3-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	165- 167
97.	3-(4-Cl-fenil)- isoxazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	146- 148
98.	3-(4-Cl-fenil)- isoxazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	134- 136
99.	5-(4-Cl-fenil)- isoxazol-3-ilo	enlace	(CH ₂) ₃	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	160- 162
100.	(2-Cl,4-F)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	108- 110
101.	(3-Cl,4-F)-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	112- 114
102.	(3-CN,5-F)- fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	132- 134

N°	R ₁	G	[A]m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
103.	3-(4-F-feniloxi)- fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	79-81
104.	3-(4-Cl-fenil)- isoxazol-5-ilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	169- 171
105.	5-(4-Cl-fenil)- 1,3-oxazol-2-ilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	124- 126
106.	4-(4-CF ₃ -fenil)- 1,3-tiazol-2-ilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	161- 163
107.	(2-Cl,4-F)-fenilo	enlace	CH(CH ₃)	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	386*
108.	3-(4-Cl-feniloxi)- fenilo	enlace	CH(CH ₃)	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	130- 134
109.	[2-Cl,3-(4-Cl- feniloxi)]- fenilo	enlace	CH(CH ₃)	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	115- 119
110.	3-CF ₃ O-fenilo	enlace	CH(CH ₃)	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	169- 171
111.	(2-Cl,4-F)-fenilo	enlace	CH(CH ₃)	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	HCl (1/1)	400*
112.	4-Cl-fenilo	enlace	C≡C-(CH ₂) ₂	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	189- 191
113.	4-Cl-fenilo	enlace	C≡C-(CH ₂) ₃	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	137- 139
114.	(2-Cl,5-Cl)-fenilo	enlace	C≡C-(CH ₂) ₃	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	426*
115.	(2-Cl,4-F)-fenilo	enlace	C≡C-(CH ₂) ₃	2	2	enlace	H	-CH ₃	base	410*
116.	4-Cl-fenilo	enlace	C≡C-(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	151- 153
117.	(2-Cl,3-Cl)-fenilo	O	(CH ₂) ₂	1	1	enlace	H	-CH ₃	base	138- 140
118.	(2-F,4-Cl)-fenilo	enlace	C≡C-(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	144- 146
119.	(2-Cl,5-Cl)-fenilo	enlace	C≡C-(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	128- 130

120
179

N°	R ₁	G	[A]m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base o sal	PF (°C)
120.	3-(4-Cl-fenil)- isoxazol-5-ilo	enlace	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	135- 137
121.	3- <i>t</i> -BuO-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	CH ₂	H	-CH ₃	base	392*
122.	3- <i>t</i> -BuO-fenilo	enlace	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	base	66-70

* M+H

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

5 La actividad inhibidora se ha puesto de manifiesto en un ensayo radioenzimático basado en la determinación del producto de la hidrólisis (etanolamina [1-³H]) de la anandamida [etanolamina 1-³H] por la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 y *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1997), 283, 729-734). Así, se extirpan los cerebros de ratón (menos el cerebelo) y se conservan a
10 -80°C. Los homogenados de membrana se preparan extemporáneamente por homogeneización de los tejidos con un Polytron en un tampón Tris-HCl 10 mM (pH 8,0) que contiene NaCl 150 mM y EDTA 1 mM. La reacción enzimática se realiza a continuación en 70 µl de tampón que contiene albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (1 mg/ml). De forma sucesiva se añaden los compuestos ensayados en
15 diferentes concentraciones, la anandamida [etanolamina 1-³H] (actividad específica 15-20 Ci/mmol) diluida a 10 µM con anandamida fría y la preparación de membrana (400 µg de tejido congelado por ensayo). Después de 15 minutos a 25°C, la reacción enzimática se detiene por adición de 140 µL de cloroformo/metanol (2:1). La mezcla se agita 10 minutos y se centrifuga durante 15 minutos a 3.500g. Una alícuota (30 µL) de
20 la fase acuosa que contiene la etanolamina [1-³H] se cuenta por centelleo líquido.

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

25 La tabla 2 siguiente presenta las Cl₅₀ de algunos compuestos según la invención.

121
120

Tabla 2

N° de Compuesto	Cl ₅₀
25	0,225 µM
77	0,049 µM

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

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

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

15 Por ejemplo, el compuesto n° 26 de la tabla reduce un 56% el número de estiramientos inducidos por PBQ, a la dosis 10 mg/kg p.o. a los 120 minutos.

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

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

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

30 El dolor, principalmente los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos incluyendo las formas asociadas al virus del herpes y a

la diabetes;

dolores agudos o crónicos asociados a las enfermedades inflamatorias: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable;

5 dolores agudos o crónicos periféricos;

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

trastornos del comportamiento alimentario en particular anorexias y caquexias de diferentes naturalezas;

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

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

epilepsia;

trastornos del sueño incluyendo las apneas del sueño;

20 enfermedades cardiovasculares en particular hipertensión, arritmias cardíacas, arteriosclerosis, crisis cardíaca, isquemias cardíacas;

isquemia renal;

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

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

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

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

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

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

incontinencia urinaria e inflamación vesical.

La utilización de un compuesto de fórmula (I), en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención.

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

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

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

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

124
123

enfermedades citadas anteriormente.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, chicles y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, 5 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, pueden utilizarse los compuestos según la invención en cremas, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto 10 según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

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

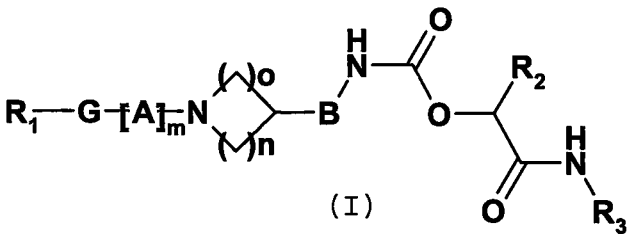
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

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 aceptables desde un punto de vista farmacéutico, de un solvato o de un hidrato de dicho compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que

m representa un número entero que va de 1 a 4;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3;

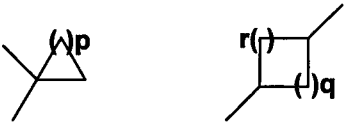
o representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

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

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

Z representa un grupo de fórmula:



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

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

B representa un enlace covalente o un grupo alquilenos-C₁₋₆;

G representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo -CH(OH)-, CO, SO o SO₂;

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

R₄ representa un grupo elegido entre furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, isotiadiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo,

tetrahidroisoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo o tiazolopiridinilo;

R_5 representa un átomo de halógeno, grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} , 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 , $SO_2NR_7R_8$ o $-O-(alquilenos- C_{1-3})-O-$;

R_6 representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracinilo, piridacinilo, pirimidinilo o pirimidinilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_6 con uno o varios grupos R_5 idénticos o diferentes el uno del otro;

R_7 y R_8 representan de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , o forman con el o los átomos que los contienen un ciclo elegido entre un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente 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 cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} ;

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:

m representa un número entero que va de 1 a 4;

n representa un número entero igual a 1 ó 2;

o representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo- C_{1-6} ;

Y representa un grupo alquilileno- C_2 ;

B representa un enlace covalente o un grupo alquilenos- C_{1-6} ;

G representa un enlace covalente o un átomo de oxígeno;

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

R₄ representa un grupo elegido entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, piridinilo, naftalenilo, quinolinilo o isoquinolinilo;

R₅ representa un átomo de halógeno, grupo ciano, NR₇R₈, grupo alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆ o fluoroalcoxi-C₁₋₆;

- 5 R₆ representa un grupo fenilo, feniloxi o pirimidinilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R₆ con uno o varios grupos R₅ idénticos o diferentes el uno del otro;

R₇ y R₈ representan de manera independiente el uno del otro un grupo alquilo-C₁₋₆;

- 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 cicloalquilo-C₃₋₇-alquilen-C₁₋₃;

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

- 15 3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque:

m representa un número entero igual a 1 ó 2;

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

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

- 20 n es igual a 2;

o es igual a 2;

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

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

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

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

R₅ representa un átomo de halógeno, grupo ciano, NR₇R₈, grupo alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆ o fluoroalcoxi-C₁₋₆;

- 30 R₆ representa un grupo fenilo, feniloxi o pirimidinilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R₆ con uno o varios grupos R₅ idénticos o diferentes el uno del otro;

R₇ y R₈ representan de manera independiente el uno del otro un grupo alquilo-C₁₋₆;

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

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque:

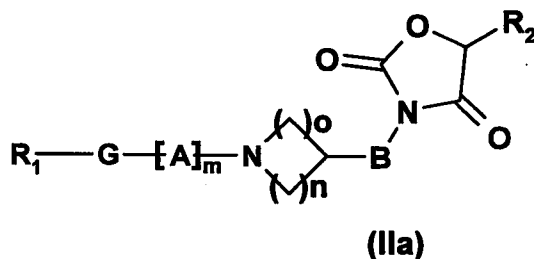
R_2 representa un átomo de hidrógeno;

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

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

7. Proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa que consiste en transformar la oxazolidin-diona de fórmula general (IIa)

10



15

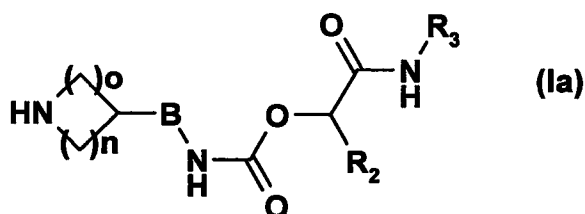
en la que A, B, G, R_1 , R_2 , m, n y o son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1,

por aminolisis mediante una amina de fórmula general R_3NH_2 en la que R_3 es tal como se ha definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

20

8. Proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa que consiste en transformar el derivado carbamato-amida de fórmula general (Ia)

25



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

30

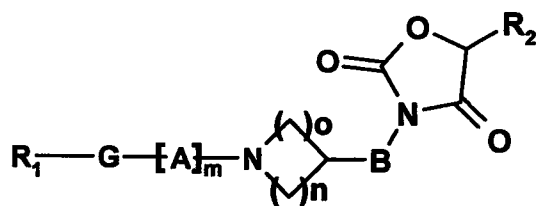
por reacción con un derivado de fórmula general (III)



en la que W representa un grupo mesilato, tosilato o un átomo de cloro, bromo o yodo y m, G, A y R_1 son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

35

9. Compuesto que responde a la fórmula general (IIa),

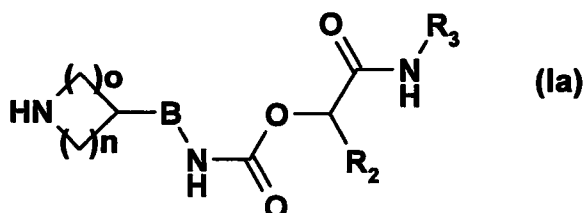


(IIa)

en la que A, B, G, R₁, R₂, m, n y o son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1,

estando excluido 3-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2,4-oxazolidindiona.

10. Compuesto que responde a la fórmula general (Ia),



(Ia)

en la que B, R₂, R₃, n y o son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

11. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico y opcionalmente uno o varios excipientes aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

12. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para su utilización como medicamento.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una patología en la que están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

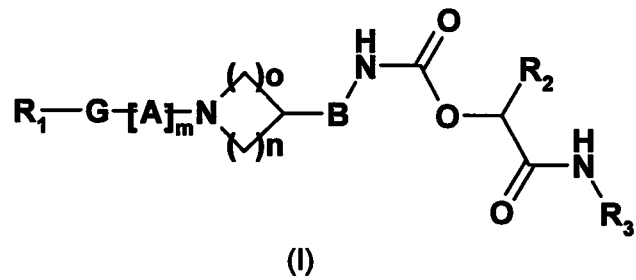
14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos, vértigos, vómitos, náuseas, trastornos del comportamiento alimentario, patologías neurológicas y psiquiátricas, enfermedades neuro-degenerativas agudas o crónicas, epilepsia,

- trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, isquemia renal, cánceres, trastornos del sistema inmunitario, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, afecciones oculares, afecciones pulmonares, enfermedades gastro-intestinales o
- 5 incontinencia urinaria.

DERIVADOS DE PIPERIDINILALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

Resumen descriptivo

Compuesto que responde a la fórmula general (I):



en la que $m = 1$ a 4 ; n representa $= 1, 2$ ó 3 ; $o = 1$ ó 2 ; A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z ; X = metileno sustituido opcionalmente; Y = alquenileno- C_2 sustituido opcionalmente; Z = cicloalquilo- C_{3-7} ; B = enlace covalente o alquileno- C_{1-6} ; G = enlace covalente, $O, S, -CH(OH)-, CO, SO$ o SO_2 ; R_1 representa un grupo de tipo arilo o heteroarilo; R_2 = hidrógeno o alquilo- C_{1-6} ; R_3 = hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquileno- C_{1-3} ; en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato. Aplicación en terapéutica.

Sin figura.

132
137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO DE PAGOS No. 06 - 39,741
FECHA: MAYO 19 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-083429- -00004-0000

Fecha: 2008-05-29 17:04:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 43

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAMELIER ASSOCIATES	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1750688	19/05/2008	75,145,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTES	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005	12	MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE:

Colo 14775-841-022-8

RECIBO DE CANCELACION DEL EXPEDIENTE No.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-83429

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 582 DE

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

LEY EXPIRA EL 27 DE FEBRERO DE 2008

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO

Radicación 06-83429

Trámite 011

Evento 378

Actuación 430

Oficio

Folios

005 07208

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/FR2005/000452

Fecha de Presentación Internacional

25/02/2005

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 91 a 124 modificado.

Reivindicaciones: Folios 125 a 130 modificado.

Prioridad: Folio 1 FR 0401952 del 26/02/2004.

2. Objeto de la invención

Título: DERIVADOS DE PIPERIDINILALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH.

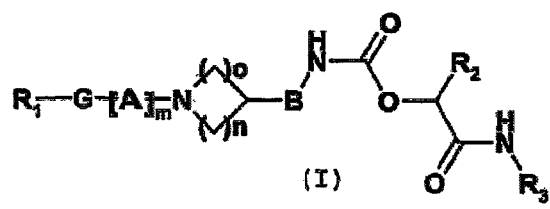
Objeto: El objeto de la solicitud consiste en nuevos piperidinalquilcarbamatos de fórmula general (I) con actividad inhibitoria de la enzima FAAH, sus procesos de obtención y sus composiciones farmacéuticas.

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

EXP 2006 083429

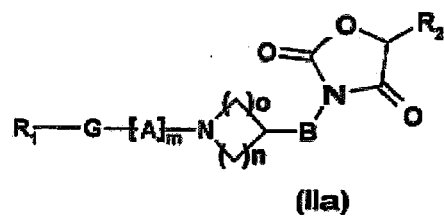
Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona nuevos compuestos derivados de piperidinalquilcarbamato de fórmula general (I), sus procesos de obtención y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 6, 10 y 12: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicaciones 7 y 8: Proceso para obtener compuestos de fórmula (I)

Reivindicación 9: Compuesto de fórmula (IIa)



Reivindicación 11: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) como ingrediente activo.

Reivindicaciones 13 y 14: Utilización de los compuestos de fórmula (I).

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 207/09, A61K 31/445, A61P 25/24.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

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

Así, por ejemplo, al verificar los sustituyentes $[A]_m$, G , R^2 , R^3 , R^4 , o , n con las modalidades preferidas, solo está soportado de cada uno de ellos lo siguiente:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
$[A]_m$	CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $C\equiv C(CH_2)_2$, $C\equiv C(CH_2)_3$
G	Enlace, Oxígeno
B	Enlace, CH_2 , $(CH_2)_2$
R^2 y R^3	H, CH_3
n y o	$m=n=2$ (formando piperidin-4-il)

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

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

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

Las reivindicaciones 13 y 14 indican el uso de compuestos de fórmula (I), lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable.

5. Conclusión

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
04 JUN. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 1335	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---

CR