

Q.F.



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **06-83429**

54. TÍTULO DERIVADOS DE PIPERIDINTILALQUILCARBAMATOS, SU
PREPARACION Y SU APLICACION COMO INHIBIDORES
DE LA ENZIMA FAAH

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/4468 // C07D207/09 //
A61P29/00

71. SOLICITANTE SANOFI - AVENTIS

DOMICILIO PARIS 75013, FRANCIA

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., 23/08/2006

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad. 06-083429- -00000-0000

Fec: 2006-08-23 17:53:07 Dep 2020 NUECREACIONES

Tm 11 PATENTE/II

Eve 370 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION

Folios 79

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 FranciaDirección 174 Avenue de France
Paris 75013
FranciaDomicilio Paris 75013
Francia

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C.E

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre **EMILIO FERRERO**
Dirección Carrera 4ª No 72-35
Teléfono 347 36 11
Fax 211 86 50
E-mail clientes@camyp.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
Francia3. **Christian HOORNAERT**
49, avenue Aristide Briand
Antony 92160
Francia2. **Antonio ALMARIO GARCIA**
26, Avenue Roger Salengro
Chatenay Malabry 92290
Francia4. **Jean JEUNESSE**
6, rue André Messager
Paris 75018
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/FR2005/000452Fecha: 25 de febrero de 2005Publicación Internacional No. WO 2005/089759 A1Fecha: 29 de septiembre de 2005

6

Título (54)

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

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4468Co7D107/09.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

26 de febrero de 2004

(31) Número de Solicitud

0401952

9

Comprobante de pago No.: 06-61,772Fecha: 14 de agosto de 2006

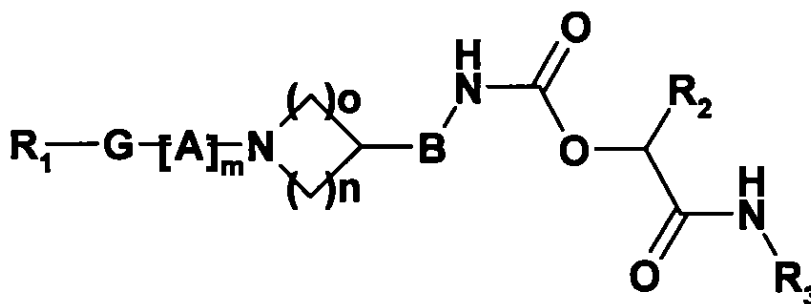
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ 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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/089759 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

4

ME-43

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

3475
7804

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 el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se manifiesta 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 suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confiaremos) 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, marcas, 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, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

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

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

5

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

AROSTILLE
(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

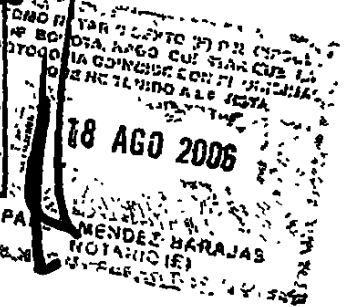
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sans Nom 81902/2005

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
est revêtu du sceau/cachet de/du

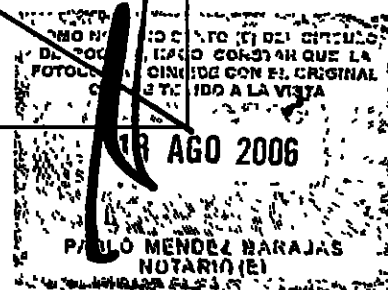
Attesté

5. à 6. le

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet : 10. Signature :



COMO NOTARIO SEN (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

18 AGO 2006

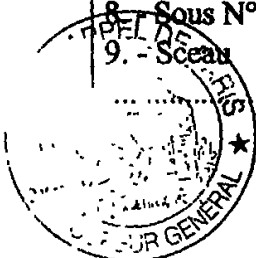
APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^l près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81903*
9. - Sceau

Le *[Signature]* signature



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

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de.

Marcus Jacobi

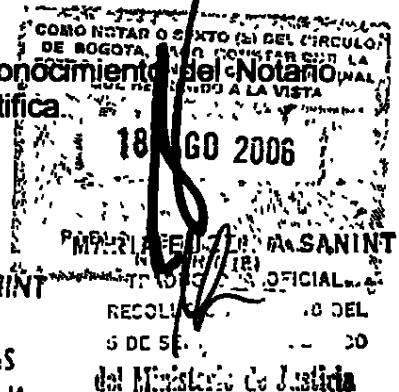
es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario 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
TRADUCCION OFICIAL
RECONOCIDA POR EL
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 : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RECEIVED
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SUPLENTE
DE SOCIEDAD, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE VISADO A VISTA
18 AGO 2006
PABLO MENDEZ
NOTARIO DE PAJAS

TRADUCCION OFICIAL
RECEIVED
18 DEL
JULIO DE 2005
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NO FUE SEXTO DEL CIRCULO DE SAN F DE
COSTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
(S) PUESTA(S) POR

Maria: Eugenia Samin

12 JUL 2005

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

2005 JUL 12 P 1:28

Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

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

COMO NOTARIO SIXTO (L) DEL CIRCUN-
 TE BOSCH, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL,
 QUE ME TRUENO A LA VISTA

18 AGO 2008

PABLO MONTES, 27 años, nacido en

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) Date de la publication internationale
29 septembre 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/089759 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/4468, 31/445, C07D 207/09, 207/04, 211/58

(74) Mandataire : MONAIN, Patrice, sanofi-aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000452

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(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 :
0401952 26 février 2004 (26 02 2004) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR], 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR)

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ABOUAB-DELLAH, Ahmed [FR/FR]; 2, rue des Eglantiers, F-94320 Thiais (FR) ALMARIO GARCIA, Antonio [ES/FR], 26, avenue Roger Salengro, F-92290 Chatenay Malabry (FR) HOORNAERT, Christian [BE/FR], 49, avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR). JE-UNESSE, Jean [FR/FR], 6, rue André Messager, F-75018 Paris (FR)

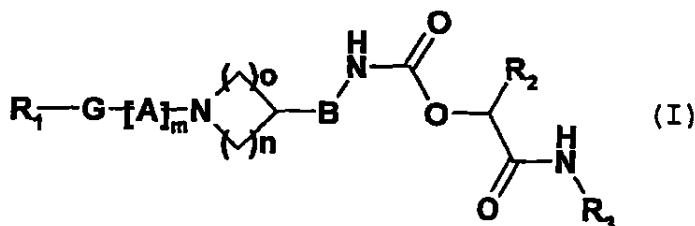
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

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

(54) Title: DERIVATIVES OF PIPERIDINYALKYLCARBAMATES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME AS FAAH ENZYME INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE PIPERIDINYALKYLCARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME INHIBITEURS DE L'ENZYME FAAH



(57) Abstract: The invention relates to a compound having general formula (I), wherein m = 1 to 4, n represents = 1, 2 or 3, o = 1 or 2, A is selected from among one or more X, Y and/or Z groups, X = optionally-substituted methylene, Y = C₂-alkenylene, optionally substituted, Z = C₃₋₇-cycloalkyl, B = covalent bond or C₁₋₆-alkylene, G = covalent bond, O, S, -CH(OH)-, CO, SO or SO₂, R₁ represents an aryl- or heteroaryl-type

group, R₂ = hydrogen or C₁₋₆-alkyl, R₃ = hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylene. The inventive compound takes the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or a solvate. Said compounds are suitable for use as FAAH enzyme inhibitors.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) dans laquelle m = 1 à 4, n représente = 1, 2 ou 3, o = 1 ou 2, A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X, Y et/ou Z, X = méthylène éventuellement substitué, Y = C₂-alcénylène éventuellement substitué, Z = C₃₋₇-cycloalkyle, B = liaison covalente ou C₁₋₆-alkylène, G = liaison covalente, O, S, -CH(OH)-, CO, SO ou SO₂, R₁ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle, R₂ = hydrogène ou C₁₋₆-alkyle, R₃ = hydrogène, C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat. CES COMPOSES SONT UTILISES COMME INHIBITEURS DE L'ENZYME FAAH

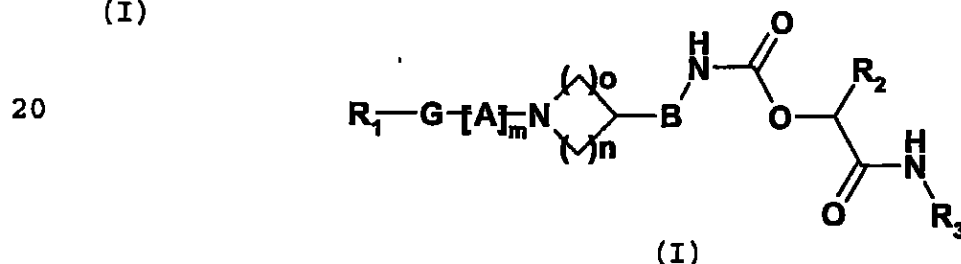
WO 2005/089759 A1

DERIVES DE PIPERIDINYALKYLCARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME INHIBITEURS DE L'ENZYME FAAH

L'invention a pour objet des dérivés de
5 pipéridinylalkylcarbammates, leur préparation et leur application en thérapeutique.

On connaît déjà des dérivés de phénylalkylcarbammates, de dioxane-2-alkylcarbammates et de pipéridinyl- et pipérazinyl-
10 alkylcarbammates, décrits respectivement dans les documents WO2004/067498 A, WO2004/020430 A et WO2004/099176, inhibiteurs de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase). Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer des produits inhibiteurs de l'enzyme FAAH. Les composés de
15 l'invention répondent à ce but.

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



dans laquelle

- 25 m représente un nombre entier allant de 1 à 4 ;
n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3 ;
o un nombre entier égal à 1 ou 2 ;
A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X, Y et/ou Z ;
X représente un groupe méthylène éventuellement substitué
30 par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène ;
Y représente soit un groupe C₂-alcénylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆ alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène ; soit un
35 groupe C₂-alcynylène ;
Z représente un groupe de formule :



p représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;

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

5 B représente une liaison covalente ou un groupe C_{1-6} -alkylène ;

G représente une liaison covalente, un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe $-CH(OH)-$, CO, SO ou SO_2 ;

R_1 représente un groupe R_4 éventuellement substitué par un

10 ou plusieurs groupes R_5 et/ou R_6 ;

R_4 représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiadiazolyle, isothiadiazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphtalènyle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, imidazopyrimidinyle, thiènoprimidinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle, dihydrobenzothiènyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, indolyle, isoindolyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, dihydrofuropyridinyle, thiènoppyridinyle, dihydrothiènoppyridinyle, imidazopyridinyle, pyrazolopyridinyle, oxazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle ;

20 R_5 représente un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxyle, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -fluoroalkyle, C_{1-6} -fluoroalcoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, 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 , $SO_2NR_7R_8$ ou $-O-(C_{1-3}\text{-alkylène})-O-$;

35 R_6 représente un groupe phényle, phényloxy, benzyloxy, pyridinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle ou

pyrimidinyloxy; le ou les groupes R₆ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₅ identiques ou différents l'un de l'autre ;

5 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 un cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine ou pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₆-alkyle ou
10 benzyle ;

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-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène.

15 Dans le cadre de l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent donc comporter plusieurs groupes A identiques ou différents entre eux.

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

m représente un nombre entier allant de 1 à 4 ;

n représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

25 o un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

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;

30 Y représente un groupe C₂-alcynylène ;

B représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₆-alkylène, plus particulièrement un méthylène ou un éthylène ;

G représente une liaison covalente ou un atome d'oxygène ;

35 R₁ représente un groupe R₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₅ et/ou R₆, plus particulièrement par un ou deux groupes R₅ et/ou R₆ ;

R₄ représente un groupe choisi parmi un oxazolyle,

isoxazolyle, thiazolyle, phényle, pyridinyle,
naphtalényle, quinolinyle, isoquinolinyle ;

5 R_5 représente un atome d'halogène, plus particulièrement
un chlore, un brome ou un fluor, un groupe cyano, NR_7R_8 ,
un groupe C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement un méthyle ou
un isopropyle, C_{1-6} -alcoxy, plus particulièrement un
méthoxy ou un éthoxy, C_{1-6} -fluoroalkyle, plus
particulièrement un trifluorométhyle, ou C_{1-6} -fluoroalcoxy,
plus particulièrement un trifluorométhoxy ;

10 R_6 représente un groupe phényle, phényloxy ou
pyrimidinyl oxy; le ou les groupes R_6 pouvant être
substitués par un ou plusieurs groupes R_5 identiques ou
différents l'un de l'autre ;

15 R_7 et R_8 représentent indépendamment l'un de l'autre un
groupe C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement un méthyle ;

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,
 C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène.

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

25 n , o , A , B , G , R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la
formule (I) ou dans le sous-groupe ci-dessus ;

m représente un nombre entier égal à 1 ou 2, plus
particulièrement égal à 1.

30 Parmi les composés de formule générale (I) et des sous-
groupes ci-dessus, un troisième sous-groupe de composés est
constitué des composés pour lesquels :

m , A , B , G , R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la
formule (I) ou dans les sous-groupes ci-dessus ;

n est égal à 2 ;

35 o est égal à 2.

Parmi les composés de formule générale (I) et des sous-
groupes ci-dessus, un quatrième sous-groupe de composés est

constitué des composés pour lesquels :

m, n, o, A, B, G, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule (I) ou dans les sous-groupes ci-dessus ;

5 R₁ représente un groupe R₄ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₅ et/ou R₆, plus particulièrement par un ou deux groupes R₅ et/ou R₆ ;

R₄ représente un groupe choisi parmi un oxazolyle, isoxazolyle, phényle ou naphthalényle ;

10 R₅ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un brome ou un fluor, un groupe cyano, NR₇R₈, un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle ou un isopropyle, C₁₋₆-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle, plus particulièrement un trifluorométhyle, ou C₁₋₆-fluoroalcoxy, 15 plus particulièrement un trifluorométhoxy ;

R₆ représente un groupe phényle, phényloxy ou pyrimidinyloxy; le ou les groupes R₆ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₅ identiques ou différents l'un de l'autre ;

20 R₇ et R₈ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle.

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

m, n, o, A, B, G et R₁ sont tels que définis dans la formule (I) ou dans les sous-groupes ci-dessus ;

R₂ représente un atome d'hydrogène ;

30 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle.

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

- 35 - {1-[(3,4'-difluorobiphényl-4-yl)méthyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[(3-chloro-4'-fluorobiphényl-4-yl)méthyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[3-(4-fluorophénoxy)benzyl]pipéridin-4-

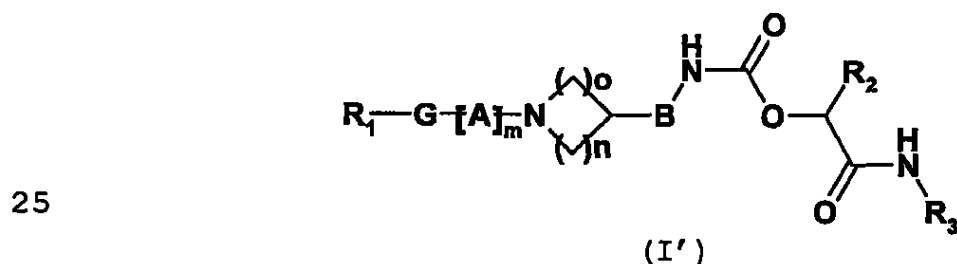
- yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[4-(4-chloro-3-fluorophénoxy)benzyl]pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-{1-[3-(trifluorométhoxy)benzyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
5 - 2-{1-[4-(trifluorométhoxy)benzyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(3-tert-butoxybenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
10 - 2-[1-(3-tert-butoxybenzyl)pipéridin-4-yl]méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(2,4-dichlorobenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(2,5-dichlorobenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
15 - 2-[1-(3,5-dichlorobenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(2-chloro-5-fluorobenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
20 - 2-[1-(3-chloro-2-fluorobenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(3-chloro-5-méthylbenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-{1-[(3,4'-difluorobiphényl-4-yl)méthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
25 - 2-{1-[(3-chloro-4'-fluorobiphényl-4-yl)méthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-{1-[4-(4-chloro-3-fluorophénoxy)benzyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
30 - {1-[3-(4-fluorophénoxy)benzyl]pipéridin-4-yl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[3-(trifluorométhoxy)benzyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[4-(trifluorométhoxy)benzyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
35 - {1-[3-(pyrimidin-2-yloxy)benzyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(2-chloro-4-fluorobenzyl)pipéridin-4-

- yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(3-chloro-4-fluorobenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(3-cyano-5-fluorobenzyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate
5 de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-[3-(4-fluorophénoxy)benzyl]pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- (1-{[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]méthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
10 - (1-{[5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]méthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- [1-({4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
15 - 2-(1-{[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]méthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-(1-{[5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]méthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
20 - 2-[1-({4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- (1-{2-[5-(4-chlorophényl)isoxazol-3-yl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
25 - 2-(1-{2-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]éthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- (1-{2-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- (1-{3-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]propyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
30 - (1-{3-[5-(4-chlorophényl)isoxazol-3-yl]propyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[1-(2-chloro-4-fluorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
35 - (1-{1-[3-(4-chlorophénoxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- (1-{1-[2-chloro-3-(4-chlorophénoxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

- 2-(1-[1-[3-(trifluorométhoxy)phényl]éthyl]pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-{1-[1-(2-chloro-4-fluorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 5 - {1-[4-(4-chlorophényl)but-3-yn-1-yl]pipéridin-4-yl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[5-(4-chlorophényl)pent-4-yn-1-yl]pipéridin-4-yl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[5-(2,5-dichlorophényl)pent-4-yn-1-yl]pipéridin-4-yl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 10 - {1-[4-(4-chlorophényl)but-3-yn-1-yl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[4-(4-chloro-2-fluorophényl)but-3-yn-1-yl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 15 - {1-[4-(2,5-dichlorophényl)but-3-yn-1-yl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle.

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

20 formule générale (I') :



- dans laquelle
- m représente un nombre entier allant de 1 à 4 ;
 - n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3 ;
 - 30 o un nombre entier égal à 1 ou 2 ;
 - 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 ;
 - 35 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 :



p représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;

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

B représente une liaison covalente ou un groupe C_{1-6} -alkylène ;

10 G représente une liaison covalente, un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe $-CH(OH)-$, CO, SO ou SO_2 ;

R_1 représente un groupe R_4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_5 et/ou R_6 ;

15 R_4 représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiadiazolyle, isothiadiazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphthalène, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, 20 tétrahydroisoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, imidazopyrimidinyle, thiènoprimidinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle, dihydrobenzothiènyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, 25 benzothiazolyle, benzisothiazolyle, indolyle, isoindolyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, dihydrofuropyridinyle, thiènopridinyle, dihydrothiènopridinyle, imidazopyridinyle, pyrazolopyridinyle, oxazolopyridinyle, 30 isoxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle ;

R_5 représente un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxyle, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -fluoroalkyle, C_{1-6} -fluoroalcoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, NR_7R_8 , 35 NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$, COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R_8$ ou $-O-(C_{1-3}-alkylène)-O-$;

~ ~

R₅ représente un groupe phényle, phényloxy, benzyloxy, pyridinyle, pyrazinyle, pyridazinyle ou pyrimidinyle; le ou les groupes R₆ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₅ identiques ou différents l'un de l'autre ;

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 un cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine ou 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 ;

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène.

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

m représente un nombre entier allant de 1 à 3 ;

n représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

o un nombre entier égal à 2;

A est un groupe méthylène ;

B représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₆-alkylène, plus particulièrement un méthylène ou un éthylène ;

G représente une liaison covalente ou un atome d'oxygène ,

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

R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, naphtalène, isoquinolinyle ;

R₅ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un brome ou un fluor, un groupe cyano, un groupe N,N-diméthylamino, un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un isopropyle, C₁₋₆-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy,

C₁₋₆-fluoroalkyle, plus particulièrement un trifluorométhyle ;

R₆ représente un groupe phényle ;

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe

5 C₁₋₆-alkyle ;

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène.

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

m, n, o, A, B, G et R₁ sont tels que définis dans le sous-groupe 1 ;

R₂ représente un atome d'hydrogène ;

15 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle.

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

- 20 - {1-[(2-chlorophényl)méthyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[(4-chlorophényl)méthyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[(4-chlorophényl)méthyl]pipéridin-4-yl}carbamate de 2-
25 (méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[4-(1-méthyléthyl)phényl]méthyl pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- [1-(biphényl-4-ylméthyl)pipéridin-4-yl]carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 30 - [1-(biphényl-4-ylméthyl)pipéridin-4-yl]méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-[1-(biphényl-4-ylméthyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- [1-(2-biphényl-4-yléthyl)pipéridin-4-yl]carbamate de 2-
35 (méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- [1-(naphthalèn-2-ylméthyl)pipéridin-4-yl]méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-{1-[(4-bromophényl)méthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate

- de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 2-(1-{[3-(trifluorométhyl)phényl]méthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-(1-{[4-(trifluorométhyl)phényl]méthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 5 - 2-{1-[(2,3-dichlorophényl)méthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-{1-[(3,4-dichlorophényl)méthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 10 - 2-[1-(naphthalèn-1-yl)méthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-[1-(naphthalèn-2-yl)méthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-[1-(pyridin-2-yl)méthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de
 - 15 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[4-fluoro-2-(méthyloxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[(4-fluorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 20 - (1-{2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[(2,4-dichlorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 25 - 1-{2-[(2,4-dichlorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-(1-{2-[(4-fluorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 30 - 2-(1-{2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[(4-fluorophényl)oxy]éthyl}pyrrolidin-3-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}pyrrolidin-3-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 35 - (1-{2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - {1-[2-(4-chlorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl}carbamate de 2-

- (méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- {1-[2-(4-cyanophényl)éthyl]pipéridin-4-yl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[(isoquinolin-5-yl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - [1-(2-naphthalèn-1-yléthyl)pipéridin-4-yl]carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - [1-(2-naphthalèn-2-yléthyl)pipéridin-4-yl]carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - {1-[3-(4-chlorophényl)propyl]pipéridin-4-yl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{3-[4-(méthyloxy)phényl]propyl}pipéridin-4-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - {1-[2-(3-chlorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[4-(éthyloxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{2-[4-(diméthylamino)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - {1-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - [1-(2-naphthalèn-1-yléthyl)pipéridin-4-yl]méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - [1-(2-naphthalèn-2-yléthyl)pipéridin-4-yl]méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - (1-{3-[4-(méthyloxy)phényl]propyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-{1-[2-(2-chlorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-{1-[2-(4-fluorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-(1-{2-[4-(éthyloxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-{1-[2-(2-chloro-6-fluorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl}éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
 - 2-(1-{3-[4-(méthyloxy)phényl]propyl}pipéridin-4-yl)éthylcarbamate 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. Ces 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 font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent se trouver sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs 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 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 chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, hexyle ;
- alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;

- 17
- cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe C₃₋₇-cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, plus particulièrement un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, 5 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, 10 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 fluor ;
 - 15 - 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 plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor
 - 20 - atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Pg un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction 25 réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in 30 Organic Synthesis », Green et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes, illustrées par le schéma 1 qui suit.

35

Ainsi une première méthode (schéma 1) consiste à faire réagir un composé de formule générale (II), dans laquelle B, R₂, n et o sont tels que définis dans la formule générale

solvants tels que le méthanol et le tétrahydrofurane ou le méthanol et le dioxane.

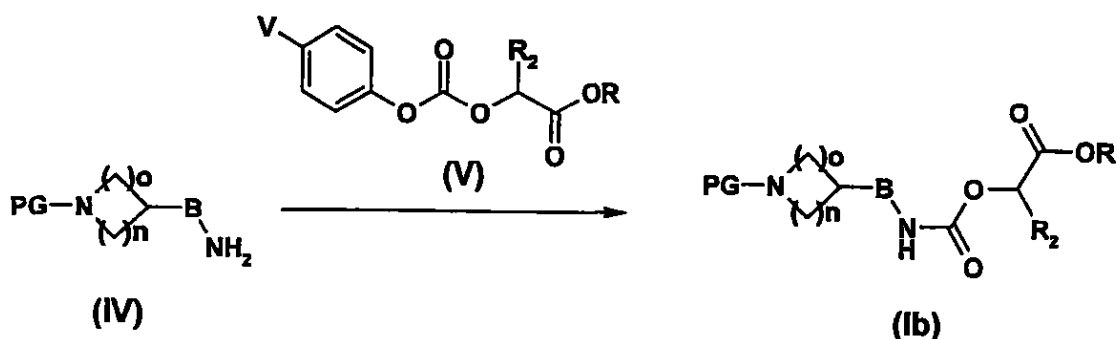
Une variante d'obtention des composés de formule générale (I) (schéma 1) consiste à transformer un composé de formule générale (II) telle que définie ci-dessus par aminolyse, dans les conditions décrites ci-dessus, au moyen d'une amine de formule générale R_3NH_2 telle que définie ci-dessus pour obtenir un dérivé carbamate-amide de formule générale (Ia), dans laquelle B, R_2 , R_3 , n et o sont tels que définis dans la formule générale (I). Le composé de formule générale (I) est ensuite obtenu par réaction du composé (Ia) avec un dérivé de formule générale (III) tel que défini ci-dessus, dans les conditions décrites ci-dessus.

Le dérivé carbamate-amide de formule générale (Ia) telle que définie ci-dessus peut également être obtenu à partir du carbamate-ester de formule générale (Ib), dans laquelle B, R_2 , n et o sont tels que définis dans la formule générale (I), PG représente un groupe protecteur tel qu'un Boc (tert-butyloxycarbonyl) et R représente un groupe méthyle ou éthyle, par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R_3NH_2 telle que définie ci-dessus et dans les conditions décrites ci-dessus, puis par déprotection, par exemple en présence d'une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol.

Les carbamates-esters (Ib) peuvent être préparés selon la méthode, illustrée par le schéma 2 qui suit.

30

Schéma 2



Selon le schéma 2, le carbamate-ester de formule générale (Ib) est obtenu en faisant réagir une amine de formule générale (IV), dans laquelle B, n et o sont tels que définis dans la formule générale (I) et PG représente un groupe protecteur tel qu'un Boc, avec un carbonate de formule générale (V) 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 un groupe méthyle ou éthyle.

Quand leur mode de préparation n'est pas décrit, les composés de formule générale (II) peuvent être préparés selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou selon des méthodes analogues à celles décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les carbonates de formule générale (V) peuvent être préparés selon toute méthode décrite dans la littérature, par exemple par réaction d'un alcool de formule générale HOCHR₂COOR où R représente un groupe méthyle ou éthyle, avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitrophényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine.

Les composés de formules générales (III), (IV) et les amines de formule générale R₃NH₂ sont disponibles dans le commerce ou préparés selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (Ia), dans laquelle B, R₂, R₃, n et o sont tels que définis dans la formule générale (I), sont nouveaux et font également partie de l'invention. Ils sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule générale (I).

Les composés de formule générale (IIa), dans laquelle m, G, A, R₁, B, R₂, n et o sont tels que définis dans la formule générale (I), le composé 3-[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]-2,4-oxazolidinedione étant exclu, sont nouveaux et font

19
également partie de l'invention. Ils sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule générale (I).

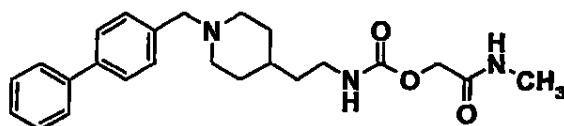
5 Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les microanalyses, les spectres I.R. et R.M.N. et/ou la LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confir-
10 ment les structures et les puretés des composés obtenus. PF(°C) représente le point de fusion en degrés Celsius. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau ci-après.

15

Exemple 1 (composé N°25)

2- [1-(biphényl-4-ylméthyl)pipéridin-4-yl]éthylcarbamate de
2- (méthylamino)-2-oxoéthyle

20



1.1. chlorhydrate de 3-(2-pipéridin-4-yléthyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

25 A une solution de 10 g (77,40 mmol) de 2-pipéridin-4-yléthanol, de 22,33 g (85,14 mmol) de triphénylphosphine et de 9,39 g (92,88 mmol) de 1,3-oxazolidin-2,4-dione (J. Med. Chem. 1991, 34, 1538-1544) dans 150 ml de tétrahydrofurane, refroidie à environ -10°C, on ajoute
30 goutte à goutte, sous atmosphère inerte, une solution de 15,65 g (77,40 mmol) de diisopropylazodicarboxylate (DIAD) dans 25 ml de tétrahydrofurane tout en maintenant la température du milieu réactionnel entre -10°C et 0°C. On poursuit l'agitation à 0°C pendant 1 heure, puis à 25°C
35 pendant 22 heures. On collecte le solide formé par filtration, on le lave plusieurs fois par du

tétrahydrofurane, puis on le sèche sous vide à environ 70°C. On reprend ensuite ce solide avec une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol, On collecte le solide formé par filtration puis on le lave avec de l'acétate d'éthyle et de l'éther.

On obtient, après séchage sous vide à environ 70°C, 6,45 g de chlorhydrate sous forme de solide blanc.

PF (°C) : 178°C

1.2. 3-{2-[1-(biphényle-4-ylméthyle)pipéridine-4-yl]éthyle}-1,3-oxazolidine-2,4-dione

On porte au reflux pendant 17 heures une solution de 0,40 g (1,61 mmole) de chlorhydrate de 3-(2-pipéridine-4-ylethyle)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, préparé à l'étape 1.1., de 0,326 g (1,61 mmole) de 4-(chlorométhyle)biphényle et de 0,51 g (4,82 mmoles) de carbonate de sodium, dans 3 ml d'acétonitrile. On laisse revenir à température ambiante, on filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu par du dichlorométhane et de l'eau, on sépare la phase aqueuse et on l'extrait deux fois avec du dichlorométhane. On lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 puis 95/5 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,46 g de produit sous forme de solide beige.

1.3. 2-[1-(biphényle-4-ylméthyle)piperidine-4-yl]éthylecarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 0,45 g (1,19 mmole) de 3-{2-[1-(biphényle-4-ylméthyle)pipéridine-4-yl]éthyle}-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtenu à l'étape 1.2., dans 5 ml de méthanol, on ajoute 3 ml (5,97 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 17 heures. Après concentration sous pression réduite, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange

95/5 puis 90/10 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient une pâte jaune que l'on cristallise dans le diisopropyléther.

On obtient 0,40 g de produit sous forme de solide jaune.

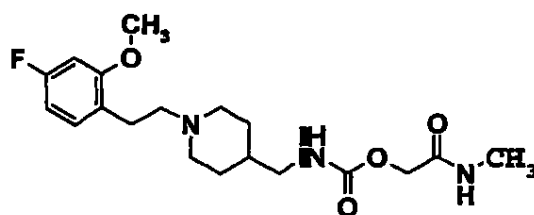
5 LC-MS : M+H = 410

PF(°C) : 106-110°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,2-1,50 (massif, 5H) ; 1,70 (m, 2H) ; 2,0 (large t, 2H) ; 2,90 (d, 3H) ; 3,0 (m, 2H) ; 3,30 (q, 2H) ; 3,55 (s, 2H) ; 4,60 (s, 2H) ; 4,80 (large s, 1H) ;
10 6,15 (large s, 1H) ; 7,40 (m, 5H) ; 7,60 (m, 4H).

Exemple 2 (composé N°52)

15 1-{2-[4-fluoro-2-(méthoxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



2.1. 4-{[(méthylsulfonyl)oxy]méthyl}pipéridine-1-carboxylate
20 de 1,1-diméthyléthyle

A une solution de 10,08 g (46,81 mmol) de 4-(hydroxyméthyl)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 9,90 ml (70,21 mmol) de triéthylamine dans 100 ml de dichlorométhane, refroidie à environ 0°C, on
25 ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, une solution de 4 ml (51,49 mmol) de chlorure de mésyle dans 10 ml de dichlorométhane. On enlève le bain et on poursuit l'agitation à température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase
30 aqueuse, on l'extrait une fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec de l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient ainsi 13,7 g de produit sous forme d'huile orange

utilisé tel quel dans l'étape suivante.

2.2. 4-[(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

- 5 On porte au reflux pendant 24 heures une suspension de 13,60 g (46,36 mmoles) de 4-[(méthylsulfonyl)oxy]méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 2.1., de 9,37 g (92,72 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-dione et de 16,02 g (139,08 mmoles) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, dans un mélange de 180 ml de tétrahydrofurane et de 30 ml de diméthylformamide. On laisse revenir à température ambiante et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par du dichlorométhane et de l'eau, on sépare la phase aqueuse et on l'extrait deux fois avec du dichlorométhane. On lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 puis 95/5 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 12,53 g de produit sous forme de solide orange-brun.

2.3. chlorhydrate de 3-(pipéridin-4-ylméthyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

- 25 A une suspension de 12,51 g (41,95 mmoles) de 4-[(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, obtenu à l'étape 2.2., dans 65 ml de dioxane, on ajoute 38,10 ml (209,75 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol. On poursuit l'agitation à environ 60°C pendant 17 heures. On laisse revenir à température ambiante, On collecte le solide formé par filtration puis on le lave plusieurs fois par de l'éther et on le sèche sous vide à environ 70°C.
- 35 On obtient 8,41 g de produit sous forme de solide blanc.
PF (°C) : 195-200°C

2.4. 3-[(1-{2-[4-fluoro-2-(méthoxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione

On utilise la méthode décrite dans l'exemple 1 (étape 1.2.).

A partir de 0,40 g (1,70 mmole) de chlorhydrate de 3-

- 5 (pipéridin-4-ylméthyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, préparé à l'étape 2.3., de 0,423 g (1,70 mmole) de méthanesulfonate de 2-[4-fluoro-2-(méthoxy)phényl]éthyle (EP1340761) et de 0,54 g (5,11 mmoles) de carbonate de sodium, on obtient après traitement 0,590 g de produit sous forme d'huile jaune
- 10 visqueuse, utilisé tel quel dans l'étape suivante.

2.5. 1-{2-[4-fluoro-2-(méthoxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple

- 15 1 (étape 1.3.). A partir de 0,58 g (1,66 mmole) de 3-[(1-{2-[4-fluoro-2-(méthoxy)phényl]éthyl}pipéridin-4-yl)méthyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, préparé à l'étape 2.4., et de 8,28 ml (16,55 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane, et après chromatographie sur gel
- 20 de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28 %, suivie d'un lavage par le diisopropyléther, on obtient 0,315 g de produit sous forme de solide blanc.

LC-MS : M+H = 382

- 25 PF(°C) : 126-128°C

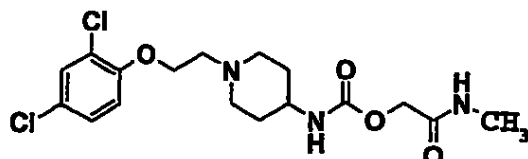
RMN¹H (DMSO) δ (ppm) : 1,10 (m, 2H) ; 1,35 (large s, 1H) ; 1,60 (large d, 2H) ; 1,85 (large t, 2H) ; 2,40 (m, 2H) ; 2,60 (m, 5H) ; 2,90 (m, 4H) ; 3,80 (s, 3H) ; 4,30 (s, 2H) ; 6,65 (td, 1H) ; 6,80 (dd, 1H) ; 7,15 (m, 2H) ; 7,70 (large

30 s, 1H).

Exemple 3 (composé N°68)

1-{2-[(2,4-dichlorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl) carbamate
de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

5



3.1. 4-[({[2-(éthyloxy)-2-oxoéthyl]oxy}carbonyl)amino]
pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

10 On chauffe au reflux pendant 30 heures, une suspension de
5,09 g (25,42 mmole) de 4-aminopipéridine-1-carboxylate de
1,1-diméthyléthyle et de 13,45 g (59,99 mmole) de
[(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle (J. Med. Chem.,
1999, 42, 277-290) dans 300 ml de toluène.

15 On laisse revenir à température ambiante, on sépare
l'insoluble par filtration et on concentre le filtrat sous
pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par
chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange
30/70 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

20 On obtient ainsi 6,62 g de produit sous forme d'huile jaune
claire.

3.2. 4-[({[2-(méthylamino)-2-oxoéthyl]oxy}carbonyl)amino]
pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

25 On opère comme dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de
6,33 g (19,16 mmole) de 4-[({[2-(éthyloxy)-2-oxoéthyl]oxy}
carbonyl)amino]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyl
éthyle, préparé à l'étape 3.1., et de 47,90 ml (95,81
mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le
30 tétrahydrofurane, on obtient 5,90 g de produit sous forme de
pâte jaune collante.

3.3. chlorhydrate de pipéridin-4-ylcarbamate de 2-
(méthylamino)-2-oxoéthyle

35 On utilise la méthode décrite dans l'exemple 2 (étape 2.3.).

22

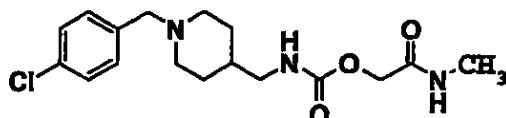
A partir de 5,90 g (18,71 mmol) de 4-[[[2-(méthylamino)-2-oxoéthyl]oxy]carbonyl]aminopipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 3.2. et de 17 ml (93,53 mmol) d'une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol, on obtient 3,83 g de chlorhydrate sous forme de solide blanc après lavage par le diisopropyléther et séchage sous vide à environ 70°C.
PF (°C) : 153°C

- 3.4. 1-{2-[(2,4-dichlorophényl)oxy]éthyl}pipéridin-4-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
On utilise la méthode décrite dans l'exemple 1 (étape 1.2.).
A partir de 0,51 g (1,89 mmol) de chlorhydrate de pipéridin-4-ylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 3.3., de 0,50 g (1,99 mmol) de 1-[(2-bromoéthyl)oxy]-2,4-dichlorobenzène et de 0,60 g (5,68 mmol) de carbonate de sodium, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 94/6/0,6 puis 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28 %, suivie d'un lavage par le diisopropyléther, on obtient 0,44 g de produit sous forme de solide blanc.
LC-MS : M+H = 404
PF(°C) : 115-119°C
RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,50 (m, 2H) ; 2,0 (large d, 2H) ; 2,35 (large t, 2H) ; 2,90 (d, 3H) ; 3,0 (m, 4H) ; 3,60 (m, 1H) ; 4,15 (t, 2H) ; 4,60 (s, 2H) ; 4,75 (large d, 1H) ; 6,15 (large s, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,20 (dd, 1H) ; 7,40 (d, 1H).

Exemple 4 (composé N°4)

chlorhydrate de {1-[(4-chlorophényl)méthyl]pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

5



4.1. chlorhydrate de (pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On agite à température ambiante pendant 15 heures une
10 solution de 0,50 g (2,13 mmoles) de chlorhydrate de 3-(pipéridin-4-ylméthyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtenu à l'étape 2.3. et de 5,30 ml (10,65 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane dans 10 ml de méthanol. Après concentration sous pression réduite, on
15 traite le résidu obtenu avec une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol. On collecte le chlorhydrate obtenu par filtration, on le lave avec le diisopropyléther et on le sèche sous vide à environ 70°C. On obtient 0,49 g de poudre blanche.

20

4.2. chlorhydrate de {1-[(4-chlorophényl)méthyl] pipéridin-4-yl}méthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On agite à température ambiante un mélange de 0,118 g (0,44 mmole) de chlorhydrate de (pipéridin-4-yl)méthylcarbamate de
25 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, de 0,283 g (1,33 mmole) de triacétoxyborohydrure de sodium et de 0,626 g (4,45 mmoles) de 4-chlorobenzaldéhyde dans 5 ml d'une solution d'acide acétique à 1% dans le N,N'-diméthylformamide. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 2 g de résine acide DOWEX
30 50WX2 (Fluka) et on poursuit l'agitation à température ambiante pendant une heure. On filtre et on rince la résine avec 3 fois 5 ml de N,N'-diméthylformamide, 3 fois 5 ml de dichlorométhane et 3 fois 5 ml de méthanol. On traite ensuite la résine pendant une heure à température ambiante
35 avec 8 ml d'une solution (2M) d'ammoniac dans le méthanol. On filtre et on concentre le filtrat sous vide. On purifie

le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 94/6 de dichlorométhane et de méthanol contenant 2% d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28%. On traite le résidu huileux obtenu avec 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (0,1N) dans l'isopropanol. On concentre et on obtient 0,067 g de poudre blanche.

PF (°C) : 220-222°C

LC-MS : M+H = 354

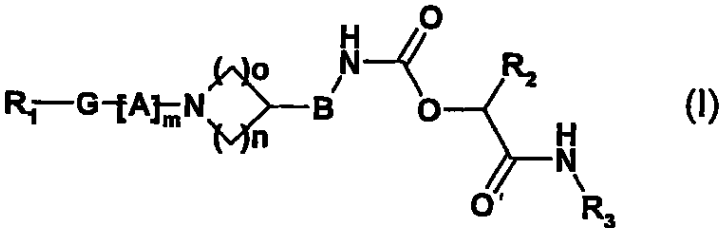
RMN-¹H (DMSO-d₆ / D₂O) : δ (ppm) : 1,20 (m, 2H) ; 1,40 (m, 1H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,90 (t, 2H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,75 (d, 2H) ; 2,90 (d, 2H) ; 3,40 (s, 2H) ; 4,30 (s, 2H) ; 7,95 (m, 4H).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans ce tableau :

- dans la colonne « base ou sel », « base » signifie que le composé est sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base),
- t-BuO, Me, Et et i-Pr, représentent respectivement des groupes tert-butoxy, méthyle, éthyle et isopropyle, et
- Ph représente un groupe phényle.

Tableau 1



N°	R ₁	G	[A] _m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base ou sel	PF (°C)
1.	4-Cl-phényl	liaison	CH ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	144-146
2.	4-Ph-phényl	liaison	CH ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	165-167
3.	2-Cl-phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	173-175

N°	R ₁	G	[A] _m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base ou sel	PF (°C)
4.	4-Cl-phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	220- 222
5.	4-iPr-phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	159- 161
6.	4-Ph-phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	205- 207
7.	[2-F, 4-(4-F- phényl)]- phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	156- 158
8.	[2-Cl, 4-(4- F-phényl)]- phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	163- 169
9.	3-(4-F- phényloxy)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	163- 165
10.	4-[(3-F, 4- Cl)- phényloxy]- phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	96- 104
11.	naphtalèn-2- yl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	156- 157
12.	4-Br-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	107- 111
13.	3-CF ₃ -phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	90-92
14.	4-CF ₃ -phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	116- 120
15.	3-CF ₃ O- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	418*
16.	4-CF ₃ O- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	109- 111
17.	(2-Cl, 3-Cl)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	114- 116
18.	(2-Cl, 4-Cl)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	117- 119
19.	(2-Cl, 5-Cl)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	125- 127
20.	(3-Cl, 4-Cl)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	101- 105
21.	(3-Cl, 5-Cl)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	124- 126
22.	(2-Cl, 5-F)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	102- 104
23.	(2-F, 3-Cl)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	104- 106
24.	(3-Cl, 5- CH ₃)-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	79-81
25.	4-Ph-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	106- 110

N°	R ₁	G	[A] _m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base ou sel	PF (°C)
26.	[2-F, 4-(4-F-phényl)]-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	143-145
27.	[2-Cl, 4-(4-F-phényl)]-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	98-102
28.	4-[(3-F, 4-Cl)-phényloxy]-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	109-111
29.	naphtalèn-1-yl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	86-88
30.	naphtalèn-2-yl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	87-93
31.	pyridin-2-yl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	104-106
32.	3-CF ₃ -phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	HCl (1/1)	136-138
33.	4-Cl-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	HCl (1/1)	168-170
34.	4-CN-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	179-181
35.	(2-Cl, 3-Cl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	117-123
36.	(2-Cl, 4-Cl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	134-138
37.	(2-Cl, 6-Cl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	163-167
38.	(3-Cl, 4-Cl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	130-132
39.	4-Ph-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	174-178
40.	4-phényloxy-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	144-146
41.	naphtalèn-1-yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	HCl (1/1)	185-187
42.	4-F-naphtalèn-1-yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	124-130
43.	naphtalèn-2-yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	HCl (1/1)	198-202
44.	3-Cl-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	93-95
45.	4-EtO-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	134-136
46.	4-Me ₂ N-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	130-132
47.	(2-Cl, 3-Cl)-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	81-87

N°	R ₁	G	[A] _m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base ou sel	PF (°C)
48.	(2-Cl, 4-Cl) - phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	125- 127
49.	(2-Cl, 4-Cl) - phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	H	base	115- 119
50.	(2-Cl, 6-Cl) - phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	144- 148
51.	(3-Cl, 4-Cl) - phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	123- 127
52.	(2-MeO, 4-F) - phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	126- 128
53.	4-phényloxy- phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	120- 124
54.	naphtalèn-1- yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	148- 150
55.	4-F- naphtalèn-1- yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	120- 124
56.	naphtalèn-2- yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	163- 166
57.	2-Cl-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	121- 123
58.	4-F-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	122- 124
59.	4-EtO-phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	118- 120
60.	(2-Cl, 6-F) - phényl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	88-90
61.	4-Cl-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	2	2	liaison	H	CH ₃	HCl (1/1)	132- 134
62.	4-MeO-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	2	2	liaison	H	CH ₃	HCl (1/1)	175- 177
63.	4-MeO-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	155- 157
64.	4-MeO-phényl	liaison	(CH ₂) ₃	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	118- 120
65.	4-F-phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	135- 137
66.	4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	141- 145
67.	(2-Cl, 3-Cl) - phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	128- 130
68.	(2-Cl, 4-Cl) - phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	115- 119
69.	(2-Cl, 4-Cl) - phényl	O	CH(CH ₃)CH ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	HCl (1/1)	141- 143
70.	(3-Cl, 4-Cl) - phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	146- 148

N°	R ₁	G	[A] _m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base ou sel	PF(°C)
71.	4-Cl- naphtalèn-1- yl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	136- 140
72.	4-Cl- naphtalèn-1- yl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	H	base	141- 143
73.	quinolin-5- yl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	140- 142
74.	isoquinolin- 5-yl	O	(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	149- 153
75.	4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	115- 119
76.	(2-Cl, 3-Cl)- phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	117- 119
77.	(2-Cl, 4-Cl)- phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	137- 139
78.	(2-Cl, 4-Cl)- phényl	O	CH(CH ₃)CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	194- 196
79.	(3-Cl, 4-Cl)- phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	98- 100
80.	4-Cl- naphtalèn-1- yl	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	116- 120
81.	quinolin-5- yl	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	220- 224
82.	isoquinolin- 5-yl	O	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	74-78
83.	4-F-phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	125- 129
84.	4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	109- 113
85.	4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₃	2	2	liaison	H	CH ₃	base	133- 137
86.	4-F-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	354*
87.	4-Cl-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	2	CH ₂	H	CH ₃	base	67-69
88.	3-(4-F- phényloxy)- phényl	liaison	CH ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	107- 109
89.	5-(4-Cl- phényl)- isoxazol-3- yl	liaison	(CH ₂) ₃	2	2	liaison	H	CH ₃	base	151- 153
90.	3-CF ₃ O- phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	73-75
91.	4-CF ₃ O- phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	104- 106

N°	R ₁	G	[A] _m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base ou sel	PF (°C)
92.	3-(pyrimidin-2-yloxy)-phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	196-200
93.	3-(4-Cl-phényl)-isoxazol-5-yl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	148-150
94.	5-(4-Cl-phényl)-1,3-oxazol-2-yl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	143-145
95.	4-(4-CF ₃ -phényl)-1,3-thiazol-2-yl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	172-174
96.	5-(4-Cl-phényl)-isoxazol-3-yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	165-167
97.	3-(4-Cl-phényl)-isoxazol-5-yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	146-148
98.	3-(4-Cl-phényl)-isoxazol-5-yl	liaison	(CH ₂) ₃	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	134-136
99.	5-(4-Cl-phényl)-isoxazol-3-yl	liaison	(CH ₂) ₃	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	160-162
100.	(2-Cl,4-F)-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	108-110
101.	(3-Cl,4-F)-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	112-114
102.	(3-CN,5-F)-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	132-134
103.	3-(4-F-phényloxy)-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	79-81
104.	3-(4-Cl-phényl)-isoxazol-5-yl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	169-171
105.	5-(4-Cl-phényl)-1,3-oxazol-2-yl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	124-126
106.	4-(4-CF ₃ -phényl)-1,3-thiazol-2-yl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	161-163
107.	(2-Cl,4-F)-phényl	liaison	CH(CH ₃)	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	386*

N°	R ₁	G	[A] _m	n	o	B	R ₂	R ₃	Base ou sel	PF (°C)
108.	3-(4-Cl-phényloxy)-phényl	liaison	CH(CH ₃)	2	2	CH ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	130-134
109.	[2-Cl, 3-(4-Cl-phényloxy)]-phényl	liaison	CH(CH ₃)	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	115-119
110.	3-CF ₃ O-phényl	liaison	CH(CH ₃)	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	169-171
111.	(2-Cl, 4-F)-phényl	liaison	CH(CH ₃)	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	HCl (1/1)	400*
112.	4-Cl-phényl	liaison	C≡C-(CH ₂) ₂	2	2	liaison	H	CH ₃	base	189-191
113.	4-Cl-phényl	liaison	C≡C-(CH ₂) ₃	2	2	liaison	H	CH ₃	base	137-139
114.	(2-Cl, 5-Cl)-phényl	liaison	C≡C-(CH ₂) ₃	2	2	liaison	H	CH ₃	base	426*
115.	(2-Cl, 4-F)-phényl	liaison	C≡C-(CH ₂) ₃	2	2	liaison	H	CH ₃	base	410*
116.	4-Cl-phényl	liaison	C≡C-(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	151-153
117.	(2-Cl, 3-Cl)-phényl	O	(CH ₂) ₂	1	1	liaison	H	CH ₃	base	138-140
118.	(2-F, 4-Cl)-phényl	liaison	C≡C-(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	144-146
119.	(2-Cl, 5-Cl)-phényl	liaison	C≡C-(CH ₂) ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	128-130
120.	3-(4-Cl-phényl)-isoxazol-5-yl	liaison	(CH ₂) ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	135-137
121.	3-t-BuO-phényl	liaison	CH ₂	2	2	CH ₂	H	CH ₃	base	392*
122.	3-t-BuO-phényl	liaison	CH ₂	2	2	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	base	66-70

* M+H

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).

L'activité inhibitrice a été mise en évidence dans un test radioenzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse (éthanolamine [1-³H]) de l'anandamide [éthanolamine 1-³H] par la FAAH (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 et Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1997), 283,

729-734). Ainsi, les cerveaux de souris (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à -80°C. Les homogénats membranaires sont préparés extemporanément par homogénéisation des tissus au Polytron dans un tampon Tris-HCl 10mM (pH 8,0) contenant 150 mM NaCl et 1 mM EDTA. La réaction enzymatique est ensuite conduite dans 70 µl de tampon contenant de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (1 mg/ml). Sont ajoutés successivement les composés testés à différentes concentrations, l'anandamide [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 comptée par scintillation liquide.

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 µM.

Le tableau 2 ci-dessous présente les CI₅₀ de quelques composés selon l'invention.

Tableau 2

Composé N°	CI ₅₀
25	0,225 µM
77	0,049 µM

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.

Ainsi, l'administration intrapéritonéale (i.p.) de PBQ (phénylbenzoquinone, 2 mg/kg dans une solution de chlorure

27

de sodium à 0,9% contenant 5% d'éthanol) chez des souris mâles OF1 de 25 à 30 g, provoque des étirements abdominaux, en moyenne 30 torsions ou contractions pendant la période de 5 à 15 minutes après injection. Les composés testés sont

5 administrés par voie orale (p.o.) ou par voie intrapéritonéale (i.p.) en suspension dans du Tween 80 à 0,5%, 60 minutes ou 120 minutes avant l'administration de PBQ. Dans ces conditions, les composés les plus puissants de l'invention réduisent de 35 à 70 % le nombre d'étirements

10 induits par le PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg.

Par exemple, le composé n° 26 du tableau réduit de 56% le nombre d'étirements induits par le PBQ, à la dose de 10 mg/kg p.o. à 120 minutes.

15

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

20 N-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la N-palmitoyléthanolamine, la N-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le 2-arachidonoylglycérol. Ces dérivés exercent différentes activités pharmacologiques en interagissant, entre autres, avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes.

Les composés de l'invention, bloquent cette voie de

25 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.

30 On peut par 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 ;

35 les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies 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 troubles du comportement alimentaire en particulier les
5 anorexies et cachexies de diverses natures ;
les pathologies neurologiques et psychiatriques :
tremblements, dyskinésies, dystonies, spasticité,
comportements compulsifs et obsessionnels, syndrome de
Tourette, toutes les formes de dépression et d'anxiété de
10 toute nature et origine, troubles de l'humeur, psychoses ;
les maladies neuro-dégénératives aiguës et chroniques :
maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile,
chorée de Huntington, lésions liées à l'ischémie cérébrale
et aux traumatismes crâniens et médullaires ;
15 l'épilepsie ;
les troubles du sommeil incluant les apnées du sommeil ;
les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension,
arythmies cardiaques, artériosclérose, crise cardiaque,
ischémies cardiaques ;
20 l'ischémie rénale ;
les cancers : tumeurs bénignes de la peau, papillomes et
tumeurs cérébrales, tumeurs de la prostate, tumeurs
cérébrales (glioblastomes, médullo-épithéliomes,
médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine
25 embryonnaires, astrocytomes, astroblastomes, épendyomes,
oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuroepithéliomes,
tumeur de l'épiphyse, épendymoblastomes, méningiomes malins,
sarcomatoses, mélanomes malins, schwénnomes) ;
les désordres du système immunitaire, notamment les maladies
30 auto-immunes : 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,
35 amyloses, rejet de greffes, maladies affectant la lignée
plasmocytaire ;
les maladies allergiques : l'hypersensibilité immédiate ou
retardée, rhinites ou conjonctivites allergiques,

28

dermatites de-contact ;

les maladies infectieuses parasitaires , virales ou bactériennes : SIDA, méningites ; les maladies inflammatoires, notamment les maladies articulaires :

5 arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable ; l'ostéoporose ; les affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome ;

10 les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires, bronchospasmes, toux, asthme, bronchite chronique, obstruction chronique des voies respiratoires, emphysème ;

15 les maladies gastro-intestinales: syndrome du colon irritable, désordres inflammatoires intestinaux, ulcères, diarrhées ;

l'incontinence urinaire et l'inflammation vésicale.

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

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

30 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
35 une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un sel, ou un hydrate, ou un solvat pharmaceutiquement acceptable dudit composé, et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

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

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

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou
25 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.

30 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
35	Croscaramellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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

5

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

10

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

15

— — —

5



10

m représente un nombre entier allant de 1 à 4 ;

n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3 ;

- o un nombre entier égal à 1 ou 2;

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

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

Y représente soit un groupe C₂-alcénylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆ alkyle.

20 C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène; soit un groupe C₂-alcynylène ;

Z représente un groupe de formule :



25

q et r représentent des nombres entiers et sont définis

tels que $r+q$ soit un nombre allant de 1 à 5 ;

B représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₆-alkylène ;

30

R_1 représente un groupe R_4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_5 et/ou R_6 ;

35

R₄ représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiadiazolyle,

- isothiadiazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphtalényle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, 5 tétrahydroisoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, imidazopyrimidinyle, thiènoprimidinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle, dihydrobenzothiènyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, 10 benzothiazolyle, benzisothiazolyle, indolyle, isoindolyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, dihydrofuropyridinyle, thiènoppyridinyle, dihydrothiènoppyridinyle, imidazopyridinyle, pyrazolopyridinyle, oxazolopyridinyle, 15 isoxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle ;
- R_5 représente un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxyle, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -fluoroalkyle, C_{1-6} -fluoroalcoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, NR_7R_8 , 20 NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$, COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R_8$ ou $-O-(C_{1-3}-alkylène)-O-$;
- R_6 représente un groupe phényle, phényloxy, benzyloxy, pyridinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle ou pyrimidinyloxy; le ou les groupes R_6 pouvant être 25 substitués par un ou plusieurs groupes R_5 identiques ou 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 un 30 cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine ou 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 35 C_{1-6} -alkyle ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène ;
- à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou

de solvat.

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

5 m représente un nombre entier allant de 1 à 4 ;

n représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

o un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

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

10 X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle ;

Y représente un groupe C₂-alcynylène ;

B représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₆-alkylène ;

G représente une liaison covalente ou un atome d'oxygène ;

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

R₄ représente un groupe choisi parmi un oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, phényle, pyridinyle, naphthalényle, quinolinyle, isoquinolinyle ;

20 R₅ représente un atome d'halogène, un groupe cyano, NR₇R₈, un groupe C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle ou C₁₋₆-fluoroalcoxy ;

R₆ représente un groupe phényle, phényloxy ou pyrimidinyl oxy ; le ou les groupes R₆ pouvant être
25 substitués par un ou plusieurs groupes R₅ identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₇ et R₈ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe C₁₋₆-alkyle ;

30 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-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène ;

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

35

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

m représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

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

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

n est égal à 2 ;

o est égal à 2 ;

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

10

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

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

15 R₄ représente un groupe choisi parmi un oxazolyle, isoxazolyle, phényle ou naphthalényle ;

R₅ représente un atome d'halogène, un groupe cyano, NR₇R₈, un groupe C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle ou C₁₋₆-fluoroalcoxy ;

20 R₆ représente un groupe phényle, phényloxy ou pyrimidinyl oxy; le ou les groupes R₆ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₅ identiques ou différents l'un de l'autre ;

25 R₇ et R₈ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe C₁₋₆-alkyle ;

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

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que :

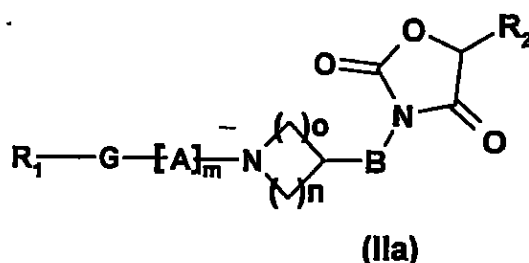
30 R₂ représente un atome d'hydrogène ;

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

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

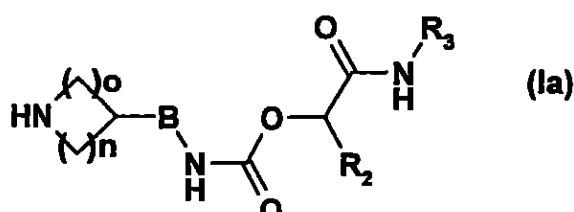
7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant

l'étape consistant à
transformer l'oxazolidine-dione de formule générale (IIa)



10 dans laquelle A, B, G, R₁, R₂, m, n et o sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1, par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R₃NH₂ dans laquelle R₃ est tel que défini dans la formule (I) selon la revendication 1.

15 8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant l'étape consistant à transformer le dérivé carbamate-amide de formule générale
20 (Ia)



25 dans laquelle B, R₂, R₃, n et o sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1, par réaction avec un dérivé de formule générale (III)



30 dans laquelle W représente un groupe mésylate, tosylate, ou un atome de chlore, de brome ou d'iode, et m, G, A et R₁ sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1.

traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes et/ ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.

- 5 14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, 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
- 10 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,
- 15 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
- 20 l'incontinence urinaire.

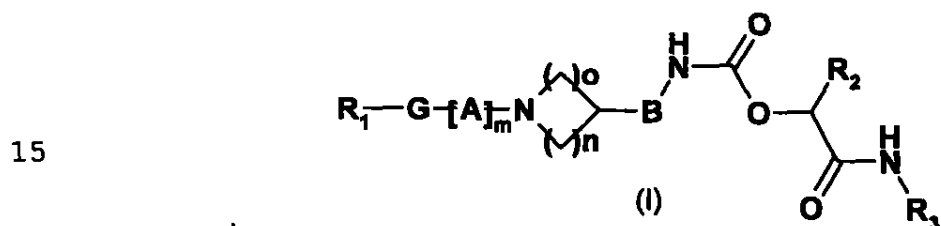
DERIVADOS DE PIPERIDINILALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

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

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

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

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



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;

20 o 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-alquileno-C₁₋₃,

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

Z representa un grupo de fórmula:



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

30 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 alquileno-C₁₋₆,

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

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

R_4 representa un grupo elegido entre furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triadiazolilo, isotriadiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, piridacínilo, pirimidínilo, piracínilo, triacínilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, ftalacínilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, 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_{1-8} , alcoxí- C_{1-8} , tioalquilo- C_{1-8} , fluoroalquilo- C_{1-8} , fluoroalcoxí- C_{1-8} , fluorotioalquilo- C_{1-8} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenó- 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 $-O-(alquilenó-C_{1-3})-O-$;

R_6 representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracínilo, piridacínilo, pirimidínilo o pirimidíniloxi; 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_{1-8} , 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_{1-8} o bencilo,

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8} ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenó- C_{1-3} ,

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

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer subgrupo de compuestos 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 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 alquínico-C₂;

5 B representa un enlace covalente o un grupo alqueno-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, pindinilo, 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 pirimidinilo, 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-alqueno-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

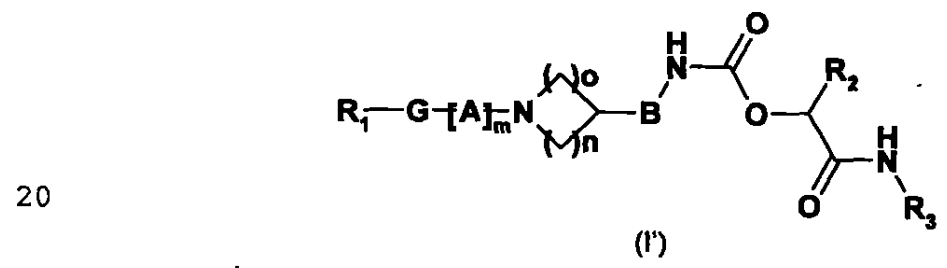
- {1-[(3,4'-difluorobifenil-4-il)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo,
- 30 - {1-[(3-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)metil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
- {1-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]piperidin-4-il}metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ,
-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

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

5 B representa un enlace covalente o un grupo alquileo-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,

10 R₄ representa un grupo elegido entre furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, isotiadiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, pindinilo, pindacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, ftalacínilo, 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,

20 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-alquileo-C₁₋₃, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇CO₂R₈, NR₇SO₂R₈, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇, SO₂NR₇R₈ o -O-(alquileo-C₁₋₃)-O-,

25 R₆ representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracínilo, pindacínilo o pirimidinilo, pudiendo estar sustituidos el o los grupos R₆ con uno o varios grupos R₅ idénticos o diferentes el uno del otro,

30 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;

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

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

5 m representa un número entero que va de 1 a 3,

n representa un número entero igual a 1 ó 2;

o un número entero igual a 2;

A es un grupo metileno;

10 B representa un enlace covalente o un grupo alquileo- 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 .

15 R_4 representa un grupo elegido entre fenilo, pindinilo, 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;

20 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} -alquileo- C_{1-3} .

25 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.

30 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,

35 - {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]metil)piperidin-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-(píridin-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 (metilamino)-2-oxoetilo ,
- (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 oxoetilo ,

- 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 oxoetilo ,

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

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

Los compuestos de fórmula general (I) pueden comprender uno o varios
10 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

Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de
20 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:

- C_{t-z} donde t y z pueden tener los valores de 1 a 7, una cadena
25 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,
30 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,
- fluorotioalquilo, un grupo tioalquilo en el que uno o varios átomos de
- 15 hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor,
- átomo de halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo

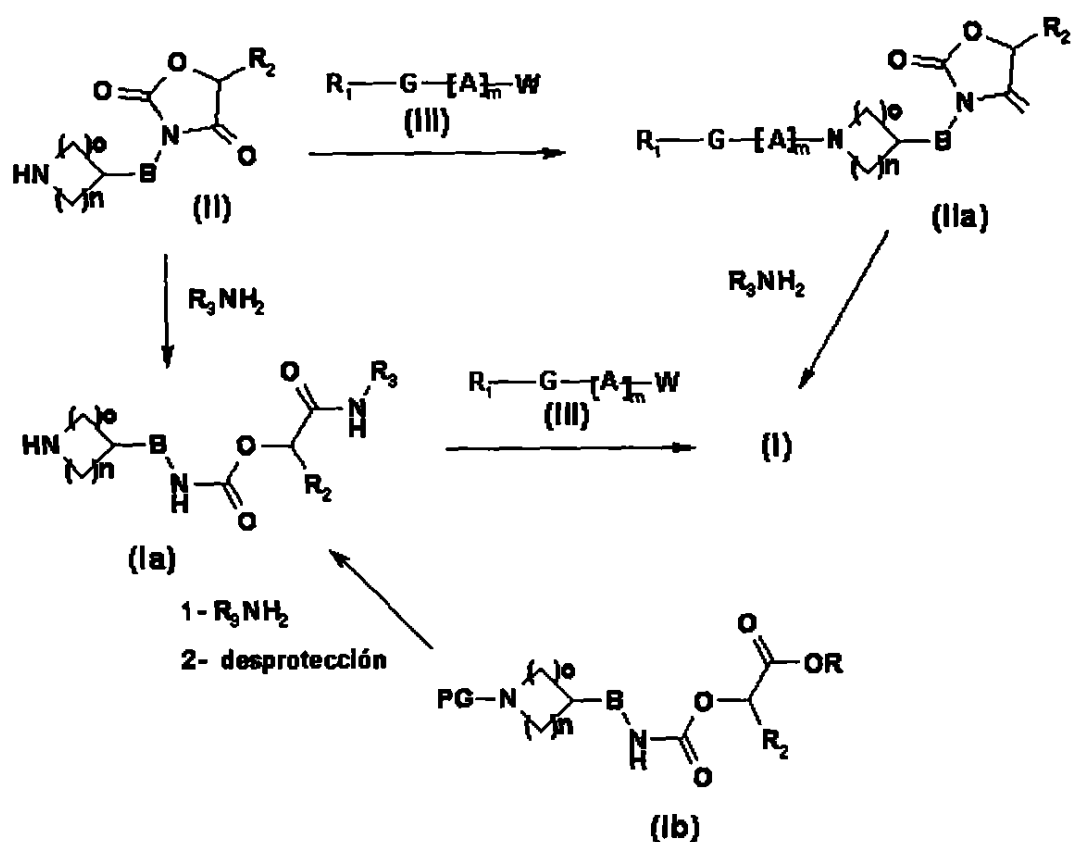
En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva, tal como un hidroxilo o una amina, durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la

20 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.*, 2ª 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 trietilamina, 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
- 5 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 tetrahidrofurano o metanol y dioxano.
- 10 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 ,
- 15 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.

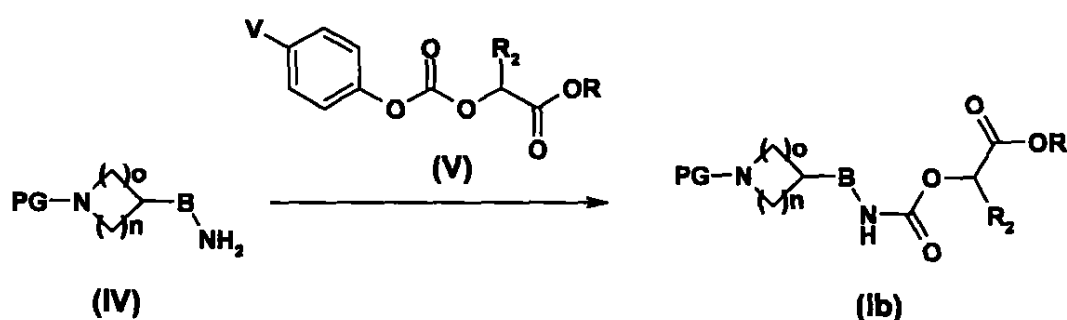
El derivado carbamato-amida de fórmula general (Ia) tal como se ha definido anteriormente también puede obtenerse a partir del carbamato-éster de fórmula general (Ib), en la que B, R₂, n y o son tales como se han definido en la fórmula general (I), PG representa un grupo protector tal como Boc (*tert*-butiloxycarbonilo)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

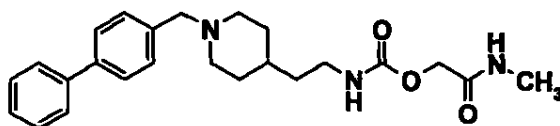
Los ejemplos que aparecen a continuación ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la invención. Los microanálisis, los espectros de I.R. y de RMN y/o los análisis por LC-MS (Cromatografía Líquida acoplada con Espectrometría 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. 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 tetrahidrofurano 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-il)etil-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 tetrahidrofurano. 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.

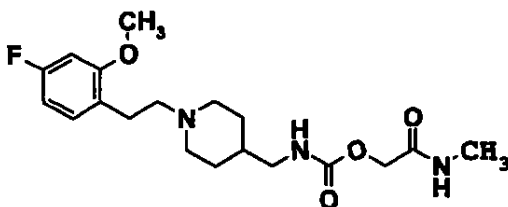
LC-MS: M+H = 410

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



5

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.

15

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 tetrahidrofurano 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.

25

30

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
5 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-
10 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
15 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
20 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
25 g de producto en forma de un sólido blanco

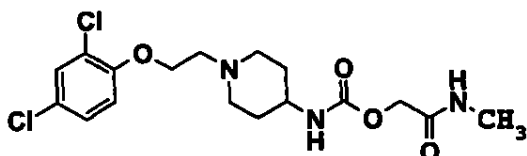
LC-MS: M+H = 382

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);
30 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]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5 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 [(feniloxicarbonyl)oxi]acetato de etilo (J. Med Chem., 1999, 42, 277-290) en 300 ml de tolueno

10 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.

15 3.2. 4-[[[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxi]carbonyl]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]carbonyl]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]carbonyl]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

30 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.

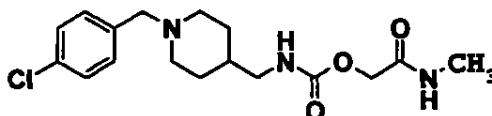
LC-MS: M+H = 404

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 (pipendin-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 tetrahidrofurano 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 (pipendin-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

5

LC-MS M+H = 354

10

15

- *t*-BuO, Me, Et e *i*-Pr, representan respectivamente los grupos *terc*-butoxi.

- Ph representa un grupo fenilo

25



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

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- <i>i</i> Pr-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

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

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

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

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

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-(pinmidin-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

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 CI₅₀ (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 CI₅₀ de algunos compuestos según la invención.

Tabla 2

N° de Compuesto	CI 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 dervados 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 substrato metabolizado por la enzima FAAH.

30 Por ejemplo se pueden crtar las enfermedades y las afecciones siguientes
El dolor, principalmente los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno. migraña, dolores neuropáticos incluyendo las formas asociadas al virus del herpes y a

- la diabetes,
- dolores agudos o crónicos asociados a las enfermedades inflamatorias artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vasculitis, 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;
- enfermedades neuro-degenerativas agudas y crónicas: enfermedad de
- 15 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,
- enfermedades cardiovasculares en particular hipertensión, arritmias cardíacas,
- 20 arteriosclerosis, crisis cardíaca, isquemias cardíacas;
- isquemia renal;
- cánceres, tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de la próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, meduloblastomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas,
- 25 astrocitomas, ependimomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuroepiteliomas, tumor de la epífisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas),
- trastornos del sistema inmunitario, principalmente las enfermedades auto-inmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o
- 30 conectivitis, síndrome de Sjogren espondilartrosis anquilosante, espondilartrosis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias auto-inmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria;
- enfermedades alérgicas: hipersensibilidad inmediata o retardada, rinitis o
- 35 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

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.

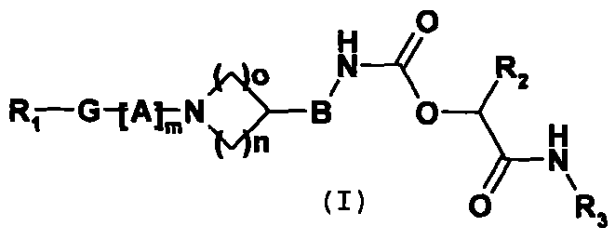
20 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores, perteneciendo dichas dosis también a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La invención según otro de sus aspectos, también se refiere a un método de 25 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)

5



10

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 un número entero igual a 1 ó 2,

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

15

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,

20

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

25

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,

30

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, isotriadiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, triacínilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo,

tetrahidroisoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftindinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopinidinilo, fuopiridinilo, 5 dihidrofuopiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopindinilo, pirazolopindinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopindinilo o tiazolopindinilo,

R₅ representa un átomo de halógeno, grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxil-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆, fluoroalcoxil-C₁₋₆, fluorotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenil-C₁₋₃, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇CO₂R₈, 10 NR₇SO₂R₈, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇, SO₂NR₇R₈ o -O-(alquilenil-C₁₋₃)-O-;

R₆ representa un grupo fenilo, feniloxi, benciloxi, pindinilo, piracinilo, pindacililo, 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 15 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, 20 R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenil-C₁₋₃;

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

25 m representa un número entero que va de 1 a 4,
n representa un número entero igual a 1 ó 2,
o 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 30 alquilo-C₁₋₆,
Y representa un grupo alquilileno-C₂;
B representa un enlace covalente o un grupo alquilenil-C₁₋₆,
G representa un enlace covalente o un átomo de oxígeno;
R₁ representa un grupo R₄ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₅ 35 y/o R₆;

R_4 representa un grupo elegido entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, piridinilo, naftalenilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

R_5 representa un átomo de halógeno, grupo ciano, NR_7R_8 , grupo alquilo- C_{1-8} , alcoxi- C_{1-8} , fluoroalquilo- C_{1-8} o fluoroalcoxi- C_{1-8} ;

5 R_6 representa un grupo fenilo, feniloxi 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 grupo alquilo- C_{1-8} ,

10 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8} ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenilo- C_{1-3} ,

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

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

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

R_4 representa un grupo elegido entre oxazolilo, isoxazolilo, fenilo o naftalenilo,

R_5 representa un átomo de halógeno, grupo ciano, NR_7R_8 , grupo alquilo- C_{1-8} , alcoxi- C_{1-8} , fluoroalquilo- C_{1-8} o fluoroalcoxi- C_{1-8} ,

30 R_6 representa un grupo fenilo, feniloxi 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 grupo alquilo- C_{1-8} ;

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

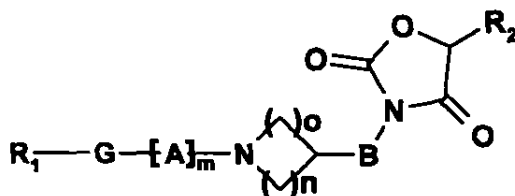
R_2 representa un átomo de hidrógeno;

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

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



(IIa)

15

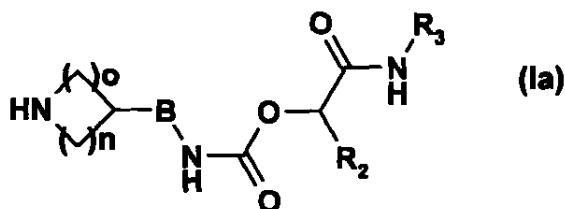
en la que A, B, G, R_1 , R_2 , m, n y o son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1,

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



(Ia)

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

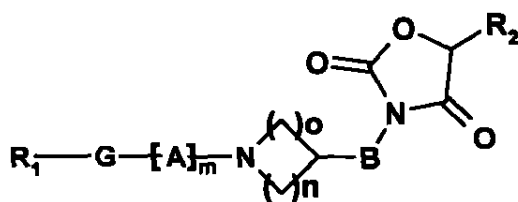
por reacción con un derivado de fórmula general (III)



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),

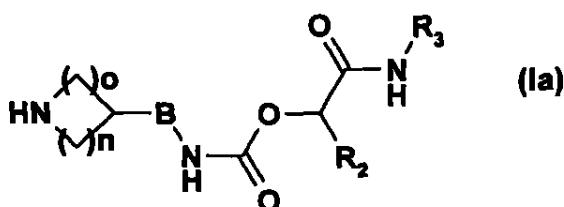


(IIa)

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-pipendinil]-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,

72

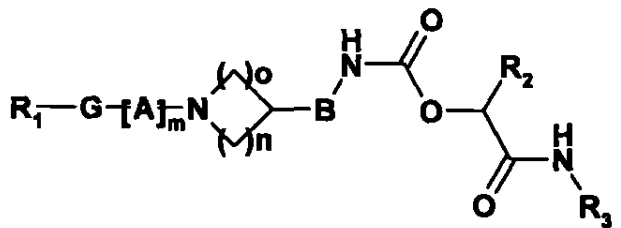
trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, isquemia renal, cánceres, trastornos del sistema inmunitario, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, afecciones oculares, afecciones pulmonares, enfermedades gastro-intestinales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



(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 = alquilenilo-C₂ sustituido opcionalmente; Z = cicloalquilo-C₃₋₇; B = enlace covalente o alquilenilo-C₁₋₆, G = enlace covalente, O, S, -CH(OH)-, CO, SO o SO₂, R₁ representa un grupo de tipo anillo o heteroanillo, R₂ = hidrógeno o alquilo-C₁₋₆; R₃ = hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenilo-C₁₋₃; en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato Aplicación en terapéutica

Sin figura

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



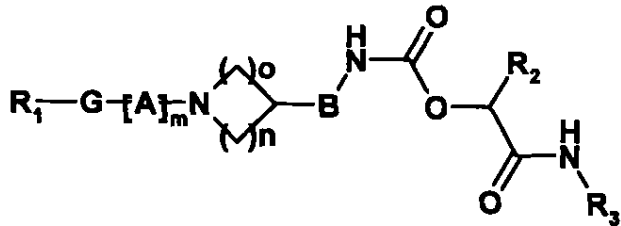
(10) Número de publicación
internacional
WO 2005/089759 A1

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

PCT

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷.
A61K 31/4468, 31/445, C07D 207/09, 207/04, 211/58
- (74) Agente: MONAIN, Patrice, Sanofi-Aventis, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2005/000452
- (22) Fecha de presentación Internacional.
25 Febrero 2005 (25 02 2005)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad.
0401952 28 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 Paris (FR)
- (81) Estados designados(a menos que se indique otra cosa, para
todo tipo de protección nacional disponible) AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible) ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- (72) Inventores: e
- (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], 26,
avenue Roger Salengro, F-92290 Chatenay Malabry (FR)
HOORNAERT, Christian [BE/FR], 49, avenue Anstide
Brand, F-92160 Antony (FR) JEUNESSE, Jean [FR/FR], 6,
rue Andre Messager, F-75018 Paris (FR)
- Publicada:
— Con informe de búsqueda internacional
- Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia
a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada índice regular del Boletín PCT

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDINILALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO
INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH



(I)

(57) Resumen: 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 = alquilenilo-C₂ sustituido
opcionalmente, Z = cicloalquilo-C₃₋₇, B = enlace
covalente o alquilenilo-C₁₋₆, G = enlace covalente, O,
S, -CH(OH)-, CO, SO o SO₂, R₁ representa un grupo
de tipo anillo o heteroanillo, R₂ = hidrógeno o alquilo-
C₁₋₆, R₃ = hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇,
cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenilo-C₁₋₃, en forma de base, de
sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato
ESTOS COMPUESTOS SON ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

WO 2005/089759 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4468 A61K31/445 C07D207/09 C07D207/04 C07D211/58

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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 03/065989 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; DENG HONGFENG (US); SIT SING-YUEN (US); XIE) 14 August 2003 (2003-08-14) claims 1,20,21	1-14
A	WO 99/26584 A (SCRIPPS RESEARCH INST ; BOGER DALE L (US); GILULA NORTON B (US); CRAVA) 3 June 1999 (1999-06-03) abstract; claim 1; figures 1-8	1-14
A	WO 02/087569 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SIT, SING-YUEN; XIE, KAI) 7 November 2002 (2002-11-07) claims 1,45; example 1	1-14

-/--

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2005

Date of mailing of the international search report

01/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	SHAPIRO S L ET AL: "Aminoalkylamides and Oxazolidinediones" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 81, no. 12, 1959, pages 3083-3088, XP002285705 ISSN: 0002-7863 table II	9
A	US 4 539 323 A (MENTRUP ET AL) 3 September 1985 (1985-09-03) claim 1	9
P,Y	WO 2004/067498 A (HOORNAERT CHRISTIAN ; SANOFI SYNTHELABO (FR); RAVET ANTOINE (FR); ABOU) 12 August 2004 (2004-08-12) the whole document	1-14
P,Y	WO 2004/020430 A (HOORNAERT CHRISTIAN ; MEDAISO FLORENCE (FR); SANOFI SYNTHELABO (FR);) 11 March 2004 (2004-03-11) claims 1,7,9-13	1-14
P,X	WO 2004/099176 A (SANOFI-AVENTIS; ABOUABDELLAH, AHMED; BURNIER, PHILIPPE; HOORNAERT, CHR) 18 November 2004 (2004-11-18) cited in the application the whole document	1-14
E	WO 2005/033066 A (SANOFI-AVENTIS; ABOUABDELLAH, AHMED; ALMARIO GARCIA, ANTONIO) 14 April 2005 (2005-04-14) claims 1,12	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/000452

75
76

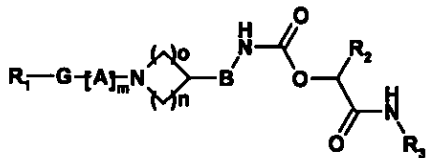
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03065989	A	14-08-2003	AU 2003210824 A1 EP 1472215 A2 WO 03065989 A2 US 2003195226 A1	02-09-2003 03-11-2004 14-08-2003 16-10-2003
WO 9926584	A	03-06-1999	AU 740588 B2 AU 1597399 A CA 2308850 A1 EP 1039902 A2 JP 2001523695 T WO 9926584 A2	08-11-2001 15-06-1999 03-06-1999 04-10-2000 27-11-2001 03-06-1999
WO 02087569	A	07-11-2002	CA 2445294 A1 EP 1389107 A1 JP 2004532229 T MX PA03009850 A WO 02087569 A1 US 2002188009 A1	07-11-2002 18-02-2004 21-10-2004 12-02-2004 07-11-2002 12-12-2002
US 4539323	A	03-09-1985	DE 3235565 A1 AU 561118 B2 AU 1939683 A CA 1215981 A1 CS 235342 B2 DD 212517 A5 DK 436583 A EP 0104445 A2 ES 8501762 A1 ES 8504180 A1 ES 8504181 A1 ES 8504182 A1 FI 833292 A GR 78973 A1 HU 191637 B IL 69777 A JP 59078187 A NO 833423 A NZ 205716 A PH 20015 A PL 243878 A1 PT 77380 A ,B SU 1187720 A3 YU 192183 A1 ZA 8307081 A	29-03-1984 30-04-1987 29-03-1984 30-12-1986 15-05-1985 15-08-1984 26-03-1984 04-04-1984 01-03-1985 01-07-1985 01-07-1985 01-07-1985 26-03-1984 02-10-1984 30-03-1987 30-09-1986 04-05-1984 26-03-1984 30-08-1985 28-08-1986 02-01-1985 01-10-1983 23-10-1985 31-12-1986 29-05-1985
WO 2004067498	A	12-08-2004	FR 2850377 A1 WO 2004067498 A2	30-07-2004 12-08-2004
WO 2004020430	A	11-03-2004	FR 2843964 A1 AU 2003274292 A1 CA 2496040 A1 EP 1537096 A2 WO 2004020430 A2	05-03-2004 19-03-2004 11-03-2004 08-06-2005 11-03-2004
WO 2004099176	A	18-11-2004	FR 2854633 A1 WO 2004099176 A1	12-11-2004 18-11-2004
WO 2005033066	A	14-04-2005	FR 2860514 A1	08-04-2005

76
77

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 - 083429 (22) Fecha de solicitud 23/08/06 (30) Prioridad (31) 0401952 (32) 26/02/2004 (33) FR	(51) Int Cl A61K 31/4468 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) AHMED ABOUABDELLAH Y OTROS (74) Apoderado EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite 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/FR2005/000452	(87) Publicación internacional Fecha 29/09/2005 N° publicación. WO 2005/089759 A1
(54) Título DERIVADOS DE PIPERIDINILALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU aplicación COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH	

Reivindicación(es):

1 Compuesto que responde a la fórmula (I)



(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 un número entero igual a 1 ó 2,
- A se elige entre uno o vanos grupos X, Y y/o Z,
- X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-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 vanos grupos R5 y/o R6,
- R4 representa un grupo elegido entre furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triadiazolilo, isotriadiazolilo, oxadiazolilo, triadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinilo, triacnilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo,

Expediente No		060 834 29	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	1	2

060 83429
No de unidades

✓

Observaciones:

un sobre blanco q1 contiene
arte final

79
79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-083429-00000-0000
Fec 2006-08-23 17:53:07 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 370 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio 79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 61,772
FECHA : AGOSTO 14 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 06 14775-841-022-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-083429- -00000-0000
 Fec 2006-08-23 17 53 07 Dep 2020 NUECREACIONES
 Tra 11 PATENTEIYI
 Ene 375 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folios 79



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
 2020

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

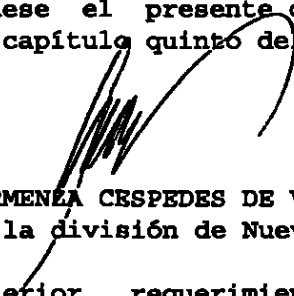
REFERENCIA	Radicación No.	6 83429
	Solicitud internacional	FR2005/000452
	Fecha inicio fase nacional	26/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11921

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 CARMEN CESPEDES DE VERGEL
 Jefe de la división de Nuevas Creaciones

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

2008