

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-002648- -00000-0000

Fecha: 2013-01-08 16:21:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

**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

**SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** \_\_\_\_\_

54. **TÍTULO** \_\_\_\_\_ AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** \_\_\_\_\_

71. **SOLICITANTE** \_\_\_\_\_ CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED Y

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

**DOMICILIO** \_\_\_\_\_ CAMBRIDGE, REINO UNIDO Y INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

74. **APODERADO** \_\_\_\_\_ C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** \_\_\_\_\_

CAVELIER ABOGADOS

COLO-19856-0841-002-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-002648- -00000-0000

Fecha: 2013-01-08 16:21:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

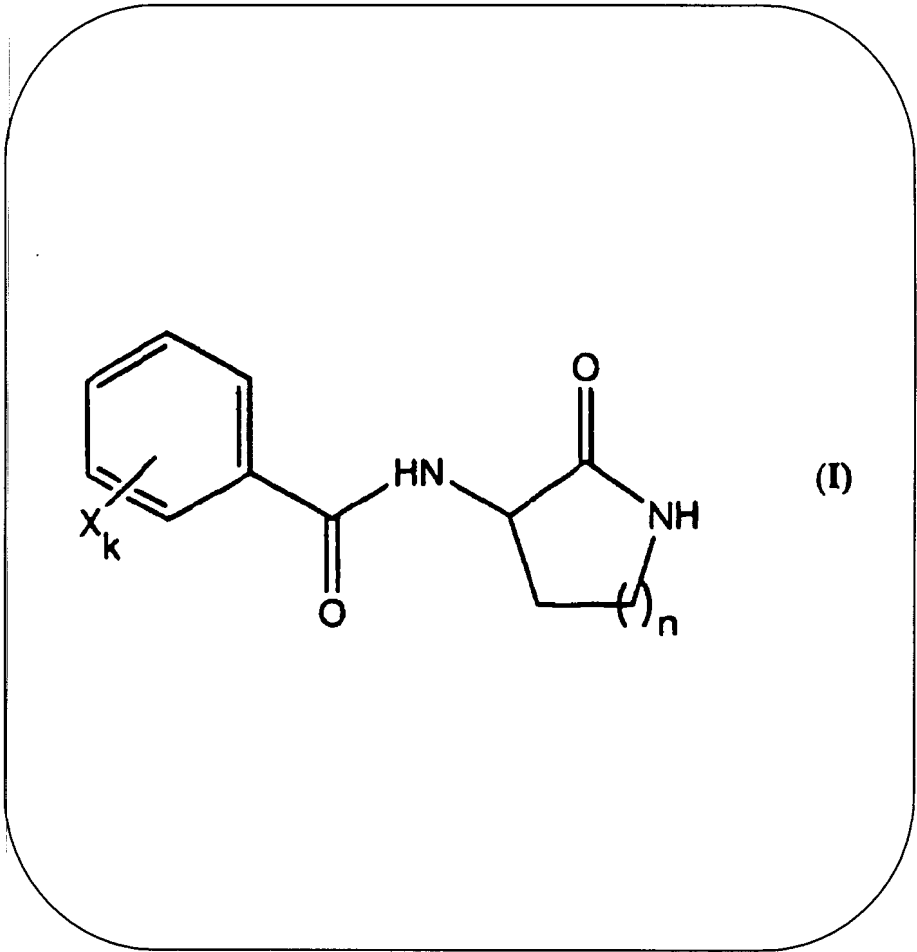
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

|                                                                                                                                |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                              | TIPO DE SOLICITUD                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> Patente de invención<br><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad<br><input type="checkbox"/> Capítulo II |
| 2                                                                                                                              | DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)                                                                                                        |                                                                                                            |                                                                                                |
| Solicitud Internacional No.                                                                                                    |                                                                                                                                               | PCT/GB2011/000863                                                                                          | Fecha 2011/06/08                                                                               |
| Publicación Internacional No.                                                                                                  |                                                                                                                                               | WO 2011/154696 A1                                                                                          | Fecha 2011/12/15                                                                               |
| 3                                                                                                                              | TÍTULO DE LA INVENCIÓN                                                                                                                        |                                                                                                            |                                                                                                |
| AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS                                                                                                     |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 4                                                                                                                              | CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)                                                                                                             |                                                                                                            |                                                                                                |
| C07D 211/056, A61K 031/055, C07D 223/012, A61P 029/000, C/07D 401/012, A61P 037/000, A61K 031/4523, A61P 017/006, A61K 031/045 |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 5                                                                                                                              | SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                                                                       |                                                                                                                                               | NOMBRE                                                                                                     | IDENTIFICACIÓN TIPO                                                                            |
| 1. CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED                                                                                                |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 6                                                                                                                              | DATOS DEL SOLICITANTE                                                                                                                         |                                                                                                            |                                                                                                |
| DIRECCIÓN                                                                                                                      |                                                                                                                                               | The Old Schools, Trinity Lane                                                                              | No. TELÉFONO 3 47 36 11                                                                        |
| CIUDAD                                                                                                                         |                                                                                                                                               | Cambridge CB2 1TN                                                                                          | CORREO ELECTRÓNICO <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a>            |
| DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                                                            |                                                                                                                                               |                                                                                                            | NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN                                                           |
| PAÍS DE RESIDENCIA                                                                                                             |                                                                                                                                               | Reino Unido                                                                                                |                                                                                                |
| 7                                                                                                                              | INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria                                                              |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS                                                                                                                      |                                                                                                                                               | NOMBRES                                                                                                    | NACIONALIDAD                                                                                   |
| 1. GRAINGER                                                                                                                    |                                                                                                                                               | David John                                                                                                 | Británico                                                                                      |
| 2. FOX                                                                                                                         |                                                                                                                                               | David John                                                                                                 | Británico                                                                                      |
| DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 8                                                                                                                              | DATOS INVENTOR (ES)                                                                                                                           |                                                                                                            |                                                                                                |
| PAÍS RESIDENCIA                                                                                                                | DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                                                                           | CIUDAD                                                                                                     | DIRECCIÓN                                                                                      |
| 1. Reino Unido                                                                                                                 |                                                                                                                                               | Cambridge CB2 2QQ                                                                                          | Department of Medicine, Cambridge University, Box 157, Addenbrookes Hospital, Hills Road,      |
| 2. Reino Unido                                                                                                                 |                                                                                                                                               | Coventry CV4 7AL                                                                                           | Department of Chemistry, University of Warwick, Gibbet Hill Road,,                             |
| OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)                                                                              |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.       |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 9                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL <input checked="" type="checkbox"/> APODERADO                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS                                                                                                                      |                                                                                                                                               | NOMBRES                                                                                                    | IDENTIFICACIÓN                                                                                 |
| De Páez                                                                                                                        |                                                                                                                                               | Luz Clemencia                                                                                              | C.C . 35.456.344 T.P . 23.555                                                                  |
| DIRECCIÓN                                                                                                                      | Carrera 4ª No. 72-35                                                                                                                          |                                                                                                            | No. TELÉFONO 3 47 36 11                                                                        |
| CIUDAD                                                                                                                         | BOGOTA                                                                                                                                        |                                                                                                            | CORREO ELECTRÓNICO <a href="mailto:cavelier@cavelier.com">cavelier@cavelier.com</a>            |
| PAÍS                                                                                                                           | COLOMBIA                                                                                                                                      |                                                                                                            | No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------|
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIONES DE PRIORIDAD <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                                               |                                                      |                         |
| (33) PAÍS DE ORIGEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               | CÓDIGO PAÍS                                                   | (31) NÚMERO                                          | (32) FECHA (AAAA/MM/DD) |
| REINO UNIDO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               | GB                                                            | 1009603.0                                            | 2010/06/08              |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS                                      |                                                               |                                                      |                         |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>                                                                                                                                                                |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                      |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES                                          |                                                               |                                                      |                         |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>                                                                                                                                                             |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | REDUCCIÓN DE TASAS                                                                            |                                                               |                                                      |                         |
| <i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.                                                                                                                                          |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| Micro, pequeñas y medianas empresas <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| Universidades públicas o privadas <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| Entidades sin ánimo de lucro <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                                               |                                                      |                         |
| Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet. |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO                                                        | No. <u>13-000260</u><br>No. <u>13-001291</u>                  | Fecha: <u>2013/01/02</u><br>Fecha: <u>2013/01/08</u> |                         |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL                                |                                                               |                                                      |                         |
| <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |                                                               |                                                      |                         |
| Nombre del Firmante<br><b>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               | Firma <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u><br><u>T/P 23.555 C.S.J</u> |                                                      |                         |
| C.C 35.456.344 de Usaquen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               | Tarjeta Profesional 23.555                                    |                                                      |                         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17    ANEXOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <div>Documentación Técnica</div> <div>Solicitud Internacional en castellano</div> <div><div><div>1.   <input checked="" type="checkbox"/> Descripción</div><div>N° de folios: 63</div></div><div><div>2.   <input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones</div><div>N° Reivindicaciones: 20</div></div><div><div>3.   <input checked="" type="checkbox"/> Dibujos y/o figuras</div><div>N° folios: 4</div></div><div><div>4.   <input checked="" type="checkbox"/> Resumen.</div></div><div><div>5.   <input type="checkbox"/> Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.</div></div><div><div>6.   <input type="checkbox"/> Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.</div></div><div><div>7.   <input checked="" type="checkbox"/> Arte final 12 x 12.</div></div><div><div>8.   <input type="checkbox"/> Anexo formato digital.</div></div></div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/> Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del cambio de uno de los solicitantes <b>FUNXIONAL THERAPEUTICS LIMITED</b> por <b>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH</b></div></div> | <div>Documentación Jurídica</div> <div><div>9.   <input checked="" type="checkbox"/> Poder de <b>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH</b></div><div>10.   <input type="checkbox"/> Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.</div><div>11.   <input type="checkbox"/> Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.</div><div>12.   <input type="checkbox"/> Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.</div><div>13. Reducción de tasas</div><div>Micro, pequeñas o medianas empresas</div><div><div><input type="checkbox"/> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.</div><div><input type="checkbox"/> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.</div></div><div>Universidades públicas o privadas</div><div><input type="checkbox"/> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación</div><div>Entidades sin ánimo de lucro</div><div><div><input type="checkbox"/> Copia de registro vigente en Cámara de comercio.</div><div><input type="checkbox"/> Hoja de información complementaria.</div><div><input type="checkbox"/> Otros, especificar</div></div><div>14.   <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000.</div><div>15.   <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</div><div>16.   <input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</div><div>17.   <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales a 10 por \$300.000.</div></div> |

FIGURA CARACTERISTICA



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

|                                                                                                                        |                                 |                     |                          |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|
| 1                                                                                                                      | (12) TIPO DE SOLICITUD          |                     | NUMERO DE RADICACIÓN     |                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de invención<br><br><input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad |                                 |                     | FECHA DE PRESENTACIÓN    |                    |
|                                                                                                                        |                                 |                     |                          |                    |
| 4                                                                                                                      | (71) SOLICITANTE (S)            |                     |                          |                    |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                                                               |                                 | NOMBRE              | IDENTIFICACIÓN           | TIPO               |
| 2. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH                                                                             |                                 |                     |                          |                    |
| 5                                                                                                                      | DATOS DEL SOLICITANTE           |                     |                          |                    |
| PAÍS DE RESIDENCIA                                                                                                     |                                 | DEPARTAMENTO/ESTADO | CIUDAD                   | DIRECCIÓN          |
| 2. Alemania                                                                                                            |                                 |                     | Ingelheim am Rhein 55216 | Binger Strasse 173 |
| TELÉFONO                                                                                                               |                                 | FAX                 | E-MAIL                   | NACIONALIDAD       |
|                                                                                                                        |                                 |                     |                          |                    |
| 6                                                                                                                      | (72) INVENTOR (ES)              |                     |                          |                    |
| APELLIDOS                                                                                                              |                                 | NOMBRE              | NACIONALIDAD             |                    |
|                                                                                                                        |                                 |                     |                          |                    |
| 7                                                                                                                      | DATOS INVENTOR (ES)             |                     |                          |                    |
| DIRECCIÓN                                                                                                              |                                 | CIUDAD              | DEPARTAMENTO/ESTADO      | PAÍS RESIDENCIA    |
|                                                                                                                        |                                 |                     |                          |                    |
| 9                                                                                                                      | (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD |                     |                          |                    |
| PAÍS DE ORIGEN                                                                                                         |                                 | CÓDIGO PAÍS         | NÚMERO                   | FECHA (AAAA/MM/DD) |
|                                                                                                                        |                                 |                     |                          |                    |

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
15 December 2011 (15.12.2011)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2011/154696 A1**

(51) International Patent Classification:

C07D 211/56 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
C07D 223/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
A61K 31/4523 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)  
A61K 31/45 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2011/000863

(22) International Filing Date:

8 June 2011 (08.06.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1009603.0 8 June 2010 (08.06.2010) GB

(71) Applicants (for all designated States except US): **CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED** [GB/GB]; The Old Schools, Trinity Lane, Cambridge CB2 1TN (GB). **FUNXIONAL THERAPEUTICS LIMITED** [GB/GB]; Wellington House, East Road, Cambridge CB1 1BH (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GRAINGER, David, John** [GB/GB]; Department of Medicine, Cambridge University, Box 157, Addenbrookes Hospital, Hills Road Cambridge CB2 2QQ (GB). **FOX, David John**

[GB/GB]; Department of Chemistry, University of Warwick, Gibbet Hill Road, Coventry CV4 7AL (GB).

(74) Agent: **ROBERTS, Michael Austin**; Reddie & Grose LLP, 16 Theobalds Road, London WC1X 8PL (GB).

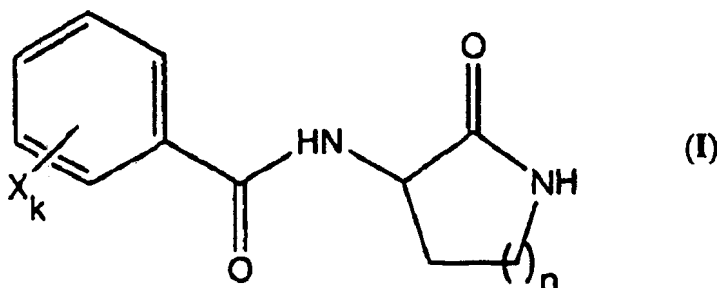
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ANTI-INFLAMMATORY AGENTS



(57) Abstract: Disclosed herein are methods of preventing or treating inflammatory diseases using 3 - aminolactam compounds, each with aromatic "tail groups". Compounds as defined by formulae (I) and (I'), and the medical uses of the compounds, are described herein.

### Agentes anti-inflamatorios

La invención se refiere a derivados de 3-aminolactama aril sustituidas y su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias.

La inflamación es un componente importante en la defensa del huésped fisiológico. Cada vez más, sin embargo, está claro que temporalmente o espacialmente respuestas inflamatorias inapropiadas juegan un papel en una amplia gama de enfermedades, incluyendo aquellas con un componente de leucocitos obvio (tales como enfermedades autoinmunes, asma o aterosclerosis), sino que también en enfermedades que no han sido tradicionalmente consideradas que impliquen leucocitos (tales como la osteoporosis o la enfermedad de Alzheimer).

Las quimioquinas son una gran familia de moléculas de señalización con homología con la interleucina-8, que han sido implicadas en la regulación del tráfico de leucocitos tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Con más de cincuenta ligandos y veinte receptores implicados en la señalización de quimioquinas, el sistema tiene la densidad de la información necesaria para hacer frente a los leucocitos a través de los complejos procesos reguladores inmunes de la médula ósea, a la periferia, luego de vuelta a través de los órganos linfoides secundarios. Sin embargo, esta complejidad del sistema de quimioquinas tiene primero enfoques farmacológicos impedidos para modular las respuestas inflamatorias a través del bloqueo de receptores de quimioquinas. Se ha demostrado que es difícil determinar qué receptor(es) de quimioquinas debe ser inhibido para producir un beneficio terapéutico en una enfermedad inflamatoria dada.

Muy recientemente, se ha descrito una familia de agentes que bloquean la señalización de una amplia gama de quimioquinas simultáneamente (ver Reckless y col., Biochem J. (1999) 340:803-811). El primero de dichos agentes, es un péptido denominado "Péptido 3", se encontró que inhibe la migración de leucocitos inducida por 5 diferentes quimioquinas, dejando al mismo tiempo la migración en respuesta a otros quimioatrayentes inalterada (tales como fMLP o

TGF-beta). Este péptido, y sus análogos tales como NR58-3.14.3 (es decir, c (DCis-DGln-DIle-DTrp-DLis-DGln-DLis-DPro-DAsp-DLeu-DCis)-NH<sub>2</sub> [SEC ID NO: 1]), se denominan colectivamente "Inhibidores de quimioquinas de amplio espectro" (BSCI, por sus siglas en inglés). Grainger y col. (2003, Biochem Pharm 65: 1027-1034) han demostrado posteriormente que los BSCI tienen potencialmente actividad anti-inflamatoria útil en una variedad de modelos de enfermedades de animales. Curiosamente, el bloqueo simultáneo de múltiples quimioquinas no está aparentemente asociado con toxicidad aguda o crónica, lo que sugiere que este enfoque puede ser una estrategia útil para el desarrollo de nuevos medicamentos anti-inflamatorios con beneficios similares al de los esteroides, pero con reducidos efectos secundarios. Este perfil benéfico riesgo:beneficio mas que todo resulta de mecanismos inesperados de acción de estos compuestos (ver la solicitud de patente internacional PCT/GB2010/000354 a nombre de Cambridge Enterprise Limitada presentada el 28 de febrero de 2010, y la solicitud de patente internacional PCT/GB2010/000342 a nombre de Cambridge Enterprise Limitada presentada el 26 de febrero de 2010).

Sin embargo, los péptidos y derivados peptoides tales como NR58-3.14.3, pueden no ser óptimos para su uso in vivo. Son bastante caros de sintetizar y tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas relativamente desfavorables. Por ejemplo, NR58-3.14.3 no es biodisponible por vía oral y se elimina del plasma de la sangre con un período de vida media de menos de 30 minutos después de la inyección intravenosa.

Dos estrategias paralelas se han adoptado para identificar nuevas preparaciones que retengan las propiedades anti-inflamatorias del péptido 3 y NR58-3.14.3, pero que tienen características mejoradas para su uso como productos farmacéuticos. En primer lugar, una serie de análogos de péptidos se desarrollaron, algunos de los cuales tienen una mayor vida media en el plasma que NR58-3.14.3 y son considerablemente más baratos de sintetizar (ver por ejemplo WO2009/017620). En segundo lugar, una estructura detallada: análisis de la actividad de los péptidos se ha llevado a cabo para identificar los

farmacóforos claves y diseñar pequeñas estructuras no peptídicas que retienen las propiedades beneficiosas del péptido original.

Este segundo enfoque dio varias series de compuestos estructuralmente distintos que conservan las propiedades anti-inflamatorias de los péptidos, incluidos los derivados de 16-amino y 16-aminoalquilo del alcaloide yohimbina, así como una serie de 3-aminoglutarimidas N-sustituidas, identificados a partir una pequeña biblioteca combinatoria (ver Fox y col., 2002, J. Med. Chem. 45: 360-370; WO 99/12968 y WO 00/42071). Todos estos compuestos son inhibidores de amplio espectro de quimioquinas que retienen selectividad sobre quimioatrayentes que no son quimioquinas, y un número de ellos han demostrado que bloquean la inflamación aguda in vivo.

El más potente y selectivo de las aminoglutarimidas antes mencionadas fue la (S) -3-(undec-10-enoil)-aminoglutarimida (NR58, 4), que inhibe la migración inducida por quimioquinas in vitro con una DE50 de 5 nM. Este compuesto fue órdenes de magnitud más potente que las 3-aminoglutarimidas con cadenas laterales de acilo más complejas (tal como grupos benzoilo o ter-butiloxi (Boc)). Como resultado de ello, los estudios posteriores de BSCI aminoglutarimida y aminolactama se han centrado casi exclusivamente en compuestos con cadenas laterales lineales simples y ramificadas.

Sin embargo, estudios posteriores revelaron que el anillo aminoglutarimido era susceptible a la apertura enzimática del anillo en el suero. Por consiguiente, para algunas aplicaciones (por ejemplo, donde la inflamación en tratamiento es crónica, tal como en enfermedades autoinmunes), estos compuestos pueden no tener propiedades óptimas, y un compuesto más estable con similares propiedades anti-inflamatorias puede ser superior.

Como un enfoque para la identificación de tales análogos estables, diversos derivados de (S)-3-(undec-10-enoil)-aminoglutarimida se han probado para ver su estabilidad en el suero. Un derivado, el análogo 6-desoxo (S) -3-(undec-10-enoil)-tetrahidropiridin-2-ona, es completamente estable en suero humano

durante al menos 7 días a 37 °C, pero posee una potencia considerablemente reducida comparada con la molécula parental.

Una de estas familias de inhibidores estables, de amplio espectro de quimioquinas (BSCI) son las 3-amino caprolactamas, con un anillo de siete miembros de monolactama (véase, por ejemplo, WO2005/053702 y WO2006/016152). Sin embargo, aún compuestos anti-inflamatorios más útiles también se han generado a partir de otras 3-aminolactamas con un diferente tamaño del anillo (ver por ejemplo WO2006/134385). Otras modificaciones al anillo de lactama, incluyendo la introducción de heteroátomos y sistemas de anillo biciclolactama, también producen compuestos con actividad BSCI (véase, por ejemplo, WO2006/018609 y WO2006/085096).

En general, estos estudios anteriores han demostrado que la actividad BSCI se confiere a la molécula por el "grupo de cabeza" cíclico (una lactama 3-amino o imida) y define, en cierta medida, las limitaciones estructurales para la actividad (por ejemplo, sustituyentes voluminosos en el nitrógeno del anillo son perjudiciales para la actividad, pero las variaciones en el tamaño del anillo tienen poco impacto). Para ser un BSCI activo, este "grupo de cabeza" debe tener un "grupo de cola" acilo. Los compuestos con un grupo 3-amino, libre o N-alquilo sustituido, teniendo una carga positiva a pH fisiológico, son completamente inactivos como BSCI. Revelaciones anteriores han demostrado que este "grupo de cola" puede estar vinculado al "grupo de cabeza" a través de un grupo amida simple, una sulfonamida, urea o enlazadores de carbamato.

Si bien la estructura del "grupo cabeza" y del grupo enlazador son críticos para la actividad BSCI, se ha demostrado que pueden seleccionarse una amplia variedad de "grupos de cola" sin afectar la farmacología primaria del compuesto, al menos in vitro. Como resultado de ello, la modificación del "grupo de cola" se ha utilizado ampliamente para optimizar las propiedades físicas y farmacéuticas de los compuestos. Los cambios en la estructura del "grupo de cola" pueden, por ejemplo, cambiar la ruta principal del metabolismo o excreción, modificar la farmacocinética o la biodisponibilidad oral, y por lo

tanto actúan como el principal determinante de las propiedades ADME de un compuesto seleccionado.

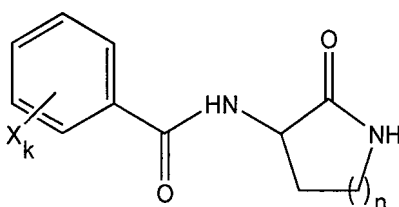
Aunque el universo de posibles "grupos de cola" conocidos por retener la actividad BSCI para algunos "grupos de cabeza" de aminolactama es muy grande, algunos "grupos de cola" han sido descritos como preferidos. En algunos casos, las características estructurales del "grupo de cola" se ha identificado que aumenta la potencia de la actividad del compuesto BSCI de aminolactama. El ejemplo de este tipo más evidente es la introducción de di-sustitución en posiciones 2', 2', con una disposición tetraédrica  $sp^3$  en el centro de carbono 2' en el grupo de cola (el llamado "carbono clave"), que confiere un aumento de 10-veces en potencia como BSCI, al menos in vitro, en comparación con un compuesto relacionado que carece 2'2'-disustitución. Por ejemplo, 2'2'-dimetildodecanoil-3-aminocaprolactama es de 10-veces más potente como un BSCI en la MCP-1 por la migración de células THP-1 inducida que en ensayos de dodecanoil-3-aminocaprolactama (como se describe anteriormente en WO2005/053702), o de hecho cualquier otro compuesto relacionado con un "grupo de cola" alquilo lineal. El aumento de potencia de los "grupos de cola" alquilo ramificados se limita a la ramificación en la posición 2' -3'3'-dimetildodecanoil-3-aminocaprolactama no es más potente que los análogos de alquilo lineales.

En otros casos, las características estructurales del "grupo de cola" se ha identificado que están asociados con propiedades ADME mejoradas. Por ejemplo, el grupo pivolo como "grupo de cola" de 2'2'-dimetilpropanoil-3-aminovalerolactama contribuye en forma inesperada, y particularmente favorables en las propiedades farmacéuticas de esta molécula (tal como se describe anteriormente en WO2009/016390). En particular, el grupo pivolo es resistente al metabolismo, y por lo tanto contribuye a la prolongada vida media biológica inusual de este compuesto.

En marcado contraste, otros posibles "grupos de cola" han sido generalmente menos preferidos. Por ejemplo, los compuestos con un centro de carbono planar ( $sp^2$ ) en la posición 2' (como dodec-2',3'-enoil-3-aminocaprolactama) tienen una potencia claramente inferior como BSCI que los compuestos correspondientes con "grupos de cola" alquilo saturados. De manera similar, los datos de la biblioteca original de glutarimidas, sugirió que los anillos aromáticos en la posición 2 también eran sustancialmente menos activos (Fox y col., 2002, J. Med. Chem. 45: 360-370). Tomados en conjunto, estos dos hallazgos han conducido a la hipótesis razonable de que aminolactamas con "grupos de cola" aromáticos, tales como benzoilo o benzoilo sustituido, no serían útiles como BSCI. Como resultado, revelaciones anteriores de compuestos con actividad BSCI han excluido estos "grupos de cola" aromáticos.

La presente invención describe una serie de compuestos 3-aminolactamas con "grupos de cola" aromáticos, así como las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y usos médicos de los compuestos y composiciones, tales como para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Sorprendentemente, todos los compuestos que figuran a continuación tienen actividad sustancial de BSCI (mayor que cualquiera de los 2',3'-acilo insaturado 3-aminolactamas o benzoilaminoglutarimidas).

En un aspecto de la invención, se proporciona de acuerdo con la invención un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio:



(I)

donde

$n$  es un número entero de 1 a 4;

k es un número entero de 0 a 5, que representa el número de grupos sustituyentes C2, C3, C4, C5 y/o C6 del anillo bencílico; y

X son grupos lineales o ramificados, sustituyendo el anillo bencílico que se seleccionan independientemente de cualquiera de los grupos que consisten en: alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, carboxi y halógeno;

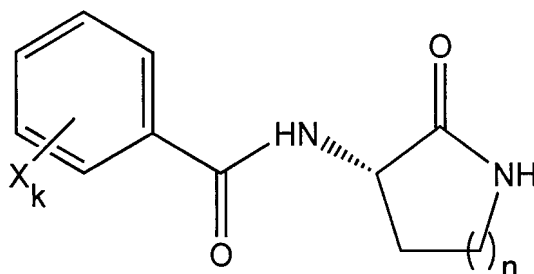
con la salvedad que:

cuando en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C4 no está sustituido o está sustituido con un hidroxí, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, o un grupo halógeno, entonces, C3 está sustituido con un grupo halógeno; y

cuando en el anillo bencílico C2, C5 y C6 no están sustituidos, y C3 no está sustituido o está sustituido con un grupo alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi, amino, un grupo aminoalquilo, aminodialquilo o carboxi, entonces, C4 está sustituido con uno cualquiera de los grupos que consisten en: un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidroxialquilo, y el grupo carboxi.

El átomo de carbono en la posición 3 del anillo de lactama es asimétrico y, por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos dos posibles formas enantiómeras, es decir, las configuraciones "R" y "S". La presente invención abarca cada una de las dos formas enantiómeras y todas las combinaciones de estas formas, incluyendo las mezclas racémicas "RS". Con el fin de simplificar, cuando ninguna configuración específica se muestra en la fórmula estructural, debe entenderse que cada una de las dos formas enantiómeras y sus mezclas están representadas.

Además se proporciona un compuesto de fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio:

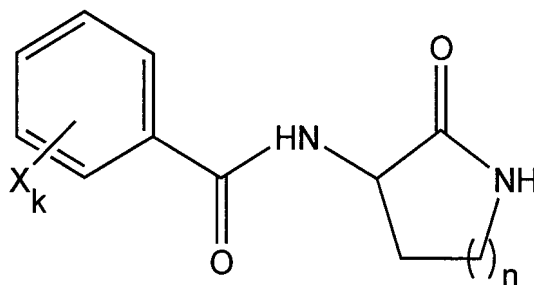


(I')

en la que n, k y X se definen como para los compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente.

Los compuestos (I'), teniendo la configuración (S) en el estereocentro, son 5-100 veces más potente como un BSCI que el enantiómero (R) del mismo compuesto.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio:



(I)

donde

n es un número entero de 1 a 4;

k es un número entero de 0 a 5, que representa el número de grupos sustituyentes C2, C3, C4, C5 y/o C6 del anillo bencílico; y

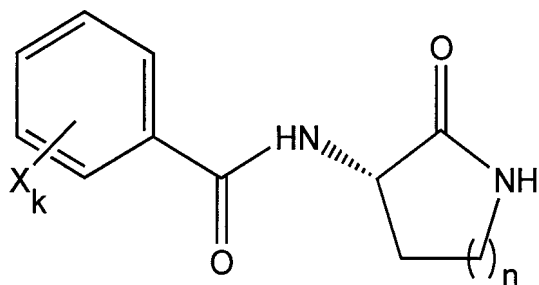
X son grupos lineales o ramificados, sustituyendo el anillo bencílico seleccionados independientemente de cualquiera de los grupos que consiste en: alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, carboxi y halógeno;

con la salvedad que:

cuando en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C4 no está sustituido o está sustituido con un hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, o un grupo halógeno, entonces, C3 está sustituido con un grupo halógeno; y

cuando en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C3 no está sustituido o está sustituido con un grupo alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, un grupo aminoalquilo, aminodialquilo o carboxi, entonces, C4 está sustituido con uno cualquiera de los grupos que consisten en: un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidroxialquilo, y el grupo carboxi.

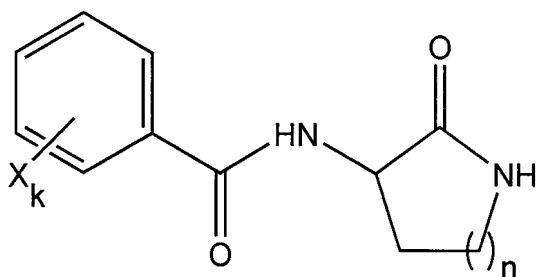
Adicionalmente se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio:



(I')

en la que n, k y X se definen como para la fórmula general (I) anterior.

Ciertos compuestos se han encontrado para ser nuevos *per se*. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I):



(I)

donde

n es un número entero de 1 a 4;

k es un número entero de 1 a 5, que representa el número de grupos sustituyentes C2, C3, C4, C5 y/o C6 del anillo bencílico;

cuando n es 1 o 2, X son grupos lineales o ramificados seleccionados independientemente de cualquiera de los del grupo que consiste de: alquilo C7 o superior, haloalquilo con un grupo alquilo C7 o superior, hidroxialquilo con un grupo alquilo C7 o superior, alcoxi C7 o mayor, aminoalquilo con un grupo alquilo C4 o superior, aminodialquilo con dos grupos alquilo C4 o superior, y carboxi; y

cuando n es 3 o 4, X son grupos lineales o ramificados seleccionados independientemente de cualquiera de las del grupo que consiste en: alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi, amino, aminoalquilo aminodialquilo, carboxi y halógeno;

con la salvedad que:

cuando n es 3 o 4 y en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C4 no está sustituido o está sustituido con un hidroxí, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, o un grupo halógeno, entonces, C3 está sustituido con un grupo halógeno ;

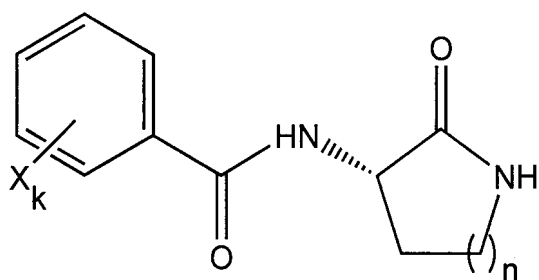
cuando n es 3 o 4 y en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C3 no está sustituido o está sustituido con un grupo alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo o carboxi, entonces es C4 sustituido con una cualquiera de los grupos que consiste en: un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidroxialquilo, y el grupo carboxi; y

cuando n = 3, X es distinto de 4'-metoxi, 3'-trifluorometil, o 3',4',5'-trimetoxi,

a condición de que el compuesto no es del grupo que consiste de: 3-(3'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(4'-metilbenzoilamino)-

caprolactama, 3-(2'-aminobenzoilamino)-caprolactama, 3-(3', 4'-dimetoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(3', 5'-di-ter-butil-4'-hidroxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(2', 4'-dimetoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(3'-metoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(4'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(2', 3', 4'-trimetoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(2', 6'-difluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(2'-fluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(2'-amino-3'-hidroxi-4'-metilbenzoilamino)-caprolactama, y 3-(3', 5'-dimetilbenzoilamino)-caprolactama.

También se proporciona un compuesto de fórmula (I'):



(I')

en la que n, k y X se definen en la presente memoria para la fórmula general (I), a condición de que el compuesto no es del grupo que consiste en: (S) -3-(3'-trifluoro-metilbenzoilamino)-caprolactama, (S) -3-(4'-metilbenzoilamino)-caprolactama, (S) -3-(4'-metoxibenzoilamino)-caprolactama, (S) -3-(2'-carboxybenzoilamino)-caprolactama, y (S) -3-(3', 4', 5'-trimetoxibenzoilamino)-caprolactama.

WO2007/0038669 enseña compuestos que contienen diarilamina y su uso como moduladores de receptores de c-kit. Varios compuestos intermediarios se utilizan en la síntesis de los compuestos que contienen diarilamina. Cualquier superposición de los compuestos intermediarios no debe ser considerada para la presente invención.

EP0462949 junto con la correspondiente publicación Angelucci y col., 1993, J Medicinal Chemistry 36: 1512-1519, enseña 3-acilamino lactamas de 7 miembros, como potenciadores del aprendizaje y la memoria. Cualquier

superposición de compuestos específicos [tales como (R)- y (S) -3-(3'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama, (S) -3-(4'-metoxibenzoilamino)-caprolactama, y (S) -3-(3', 4', 5'-trimetoxibenzoilamino)-caprolactama] o compuestos genéricos (en particular, en la que  $n = 3$  en los compuestos de las fórmulas genéricas (I) y/o (I') de acuerdo con la presente invención) mencionados en estos documentos se renuncia por este medio, para la presente invención.

JP03206042 describe la preparación de derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo [5,4-b] azepina con actividad de activación del canal de potasio, para uso como antihipertensivos. Varios compuestos intermediarios (en particular, en la que  $n = 3$  en los compuestos de fórmulas genéricas (I) y/o (I') de acuerdo con la presente invención) se utilizan en la síntesis de los derivados. Cualquier superposición de los compuestos intermediarios no deben ser considerados para la presente invención.

La técnica anterior describe también compuestos específicos, por ejemplo:

- 3-(4'-metilbenzoilamino)-caprolactama se describe en Uchikawa y col. (1996) Chemical & Pharmaceutical Bulletin 44: 2070-2077;
- 3-(2'-aminobenzoilamino)-caprolactama se describe en Uchikawa y col. (1994) J Heterocyclic Chemistry 31: 877-887;
- (S)-3-(2'-carboxybenzoilamino)-caprolactama se describe en Belyaev (1995) Tetrahedron Letters 36: 439-440;
- 3-(3'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama (tanto en formas (S) y (R)) y (S) -3-(3', 4', 5'-trimetoxibenzoilamino)-caprolactama se describen en la EP462949A1 ; 3-(3'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama también se describe en EP351856A2;
- 3-(3',4'-dimetoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(3', 5'-di-ter-butil-4'-hidroxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(2', 4'-dimetoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(3'-metoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(4'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(2', 3', 4'-trimetoxibenzoilamino)-

caprolactama, 3-(2', 6'- difluorometilbenzoilamino)-caprolactama, y 3-(2'-fluorometilbenzoilamino)-caprolactama se describen en JP03206042A;

- 3-(2'-amino-3'-hidroxi-4'-metilbenzoilamino)-caprolactama se describe en Kameda y col. (1968) Chemical & Pharmaceutical Bulletin 16: 480-485; y
- 3-(3',5'-dimetilbenzoilamino)-caprolactama se describen en el Catálogo de detección de la Biblioteca Aurora publicado el 10 de marzo de 2010 (Orden N° K07.167.701; Chemcats Punt 0015557046).

Sin embargo, ninguno de los compuestos de la técnica anterior mencionados ha demostrado que tienen actividad BSCI, o ser útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Como resultado, los compuestos descritos en los documentos de la técnica mencionados en este documento de ninguna manera enseña o sugiere nuestro hallazgo inesperado de que la clase de aminolactamas aril-sustituidas y sus análogos como se define en la presente memoria tienen actividad útil BSCI, por lo que los compuestos de la técnica anterior no deben ser considerados aquí.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto *per se* como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o vehículo.

Por sal farmacéuticamente aceptable se entiende, en particular, la sales de adición de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, Yodhidrato, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluensulfonato, palmoato y estearato. También dentro del alcance de la presente invención, cuando se pueden utilizar, son las sales formadas a partir de bases tales como hidróxido sódico o potásico. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede hacer referencia a Sales de selección de fármacos básicos (Salt selection for basic drugs) (1986) Int. J. Pharm. 33: 201-217.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un sólido, por ejemplo polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas de gelatina, liposomas o supositorios. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, polivinilpirrolidona y cera. Otros excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables y/o portadores serán conocidos para los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden presentarse también en forma líquida, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tales como glicerol o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variadas, en agua.

Compuestos ejemplares según la fórmula general (I) y fórmula (I') para usos médicos, de acuerdo con la invención puede ser seleccionado del grupo que consiste de:

(S) -3-(4'-metilbenzoilamino)-caprolactama, y

(S) -3-(3', 5'-dimetilbenzoilamino)-caprolactama,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos *per se* ejemplares de la invención según la fórmula general (I'), y/o compuestos ejemplares según la fórmula general (I) y fórmula (I') para usos médicos, de acuerdo con la invención, se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en:

(S)-3-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,

(S)-2-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,

(S)-4-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,

(S)-N-(2-oxopiperidin-3-il) -4-(trifluorometil)benzamida,

(S)-N-(2-oxopiperidin-3-il) -3-(trifluorometil)benzamida,  
 (S)-N-(2-oxopiperidin-3-il) -2-(trifluorometil)benzamida,  
 (S) -2,3-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
 (S) -2,4-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
 (S) -2,5-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
 (S) -2,6-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
 (S) -3,4-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
 (S) -3,5-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
 (S) -3-(3'-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona,  
 (S) -3-(4'-Etilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
 (S) -3-(4'-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
 (S) -3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona, y  
 (S) -3-(4'-Hexilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto (S)-4-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida también se conoce como (S) -3-(4'-fluorobenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona (véase el Ejemplo 3 más adelante) .

Compuestos ejemplares *per se* de la invención según la fórmula general (I) o (I'), y/o compuestos ejemplares según la fórmula general (I) y fórmula (I') para usos médicos según la invención, se puede seleccionar del grupo constituido por:

(S) -3-(4'-Etilbenzoilamino)-azepan-2-ona,  
 (S) -3-(4'-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona,

(S) -3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona,  
(S) -3-(4'-Hexilbenzoilamino)-azepan-2-ona,  
(S) -3-(4'-Octilbenzoilamino)-azepan-2-ona, y  
(S) -3-(4'-Octilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos ejemplares según la fórmula general (I) para los usos médicos de acuerdo con la invención, se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en:

(R) -3-(4'-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
(R) -3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona, y  
(R) -3-(4'-Hexilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos ejemplares *per se* de la invención según la fórmula general (I), y/o compuestos ejemplares según la fórmula general (I) para usos médicos de acuerdo con la invención, puede ser (R)-3-(4'-Octilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos (R) -3-(4'-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona, (R) -3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona, (R) -3-(4'-Hexilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona, y (R) -3-(4'-Octilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona, y las sales farmacéuticas de cada uno, son un aspecto adicional de la invención.

Según la invención, los trastornos inflamatorios (término que se utiliza aquí de forma intercambiable con "enfermedad inflamatoria") destinada a prevenir o tratar por los compuestos de fórmula (I) o (I'), o sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos o composiciones farmacéuticas o medicamentos que los contienen como ingredientes activos, incluye, en particular:

- Enfermedades autoinmunes, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn;
- Trastornos vasculares incluyendo apoplejía, enfermedades coronarias, infarto al miocardio, angina de pecho inestable, aterosclerosis o vasculitis, por ejemplo, síndrome de Behçet, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, granulomatosis de Wegener, síndrome de vasculitis de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schönlein y la enfermedad de Kawasaki;
- Asma, y trastornos respiratorios relacionados tales como rinitis alérgica y la EPOC;
- Rechazo de trasplantes de órganos y/o retardo del injerto o de la función del órgano, por ejemplo, en pacientes con trasplante renal;
- Psoriasis;
- Heridas de la piel y otros trastornos fibróticos, incluyendo cicatrices hipertróficas (queloides), formaciones de adherencias después de la cirugía general o ginecológica, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática (incluyendo la enfermedad hepática alcohólica) o fibrosis renal, ya sea idiopática o como consecuencia de una enfermedad subyacente tal como diabetes (nefropatía diabética), o
- Alergias.

El trastorno inflamatorio puede ser seleccionado de entre el grupo formado por enfermedades autoinmunes, asma, artritis reumatoide, una enfermedad caracterizada por una elevación de niveles de  $\text{TNF-}\alpha$ , psoriasis, alergias, esclerosis múltiple, fibrosis (incluyendo nefropatía diabética), y formación de adherencias.

Las indicaciones clínicas más arriba dentro de la definición general de los trastornos inflamatorios o trastornos caracterizados por una elevación de los niveles de TNF- $\alpha$ .

En un aspecto de la invención, simplemente con el fin de evitar cualquier estado de la técnica potencialmente en conflicto (por ejemplo, como se indicó anteriormente), el término trastorno inflamatorio puede excluir trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer y/o pérdida de memoria.

Los compuestos de fórmula (I) o (I') son particularmente útiles para la administración local, y también para la preparación de medicamentos para la entrega local, incluyendo cremas y ungüentos para la administración tópica, polvos, aerosoles o emulsiones para la administración mediante inhalación, y soluciones o emulsiones para inyección. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más excipientes adecuados para tales administración locales están previstas por lo tanto, y reivindicadas posteriormente.

También se proporciona de acuerdo con la invención un método de tratamiento, mejora o profilaxis de los síntomas de una enfermedad inflamatoria (incluyendo una reacción inflamatoria adversa a cualquier agente) por la administración a un paciente de una cantidad anti-inflamatoria de un compuesto, composición farmacéutica o medicamento tal como se define en la presente memoria.

La administración de un compuesto, composición o medicamento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo por vía tópica, oral, parenteral, por inyección intramuscular, etc.

La dosis de administración prevista para un compuesto, composición o el medicamento según la invención está comprendida entre 0,1 mg y 10 g dependiendo de la formulación y la vía de administración utilizada.

La invención abarca además una biblioteca que consiste en elementos todos los cuales tienen estructuras según la fórmula (I) o (I'), y por lo tanto, todos los cuales tienen actividad anti-inflamatorias útiles para la detección de compuestos con propiedades novedosas o mejoradas en un ensayo particular de actividad anti-inflamatoria.

La invención incluye compuestos, composiciones y usos de los mismos como se ha definido, en el que el compuesto está en forma hidratada o solvatada. A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de la invención incluyen tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos, metabolitos, sales y profármacos de los mismos, incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

En cualquiera de los compuestos descritos anteriormente,  $n$  puede ser 2. Alternativamente,  $n$  puede ser 3.

$X$  puede ser haloalquilo, por ejemplo trifluorometilo.

Un grupo ejemplar de compuestos *per se* y/o para uso médico de acuerdo con cualquier aspecto de la invención se selecciona de entre los compuestos según la fórmula (I) o (I') en donde  $X$  es halógeno o haloalquil y donde  $k$  está entre 1 y 3. Por ejemplo,  $X$  puede ser fluoro o fluoroalquilo (tal como trifluorometilo) y  $k$  puede estar entre 1 y 3.

Donde sea permisible, de acuerdo con la presente memoria, en las fórmulas el anillo bencílico puede estar mono-sustituido con un grupo  $X$  como se ha definido anteriormente (es decir,  $k = 1$ ). Por ejemplo, el anillo bencílico puede estar mono-sustituido con un grupo alquilo (tal como otras distintas a para-metilo o alquilo C1-6), haloalquilo (tal como trifluorometilo, por ejemplo para-trifluorometil [es decir, 4'-trifluorometil], orto-trifluorometil [es decir, 2'-trifluorometil] o meta-trifluorometil [es decir, 3'-trifluorometil]). El anillo bencílico puede estar mono-sustituido con un haloalquilo que no sea un haloalquilo C1-6. El anillo bencílico puede estar mono-sustituido con halógeno. El anillo bencílico puede estar mono-sustituido con orto-carboxi [es decir 2'-carboxi].

La única sustitución del grupo  $X$  puede estar en particular situado en la posición meta del anillo bencílico (es decir, 3'-).

En un aspecto, las características anteriores para  $k = 1$  se aplican cuando  $n = 2$ .

Donde sea permisible, de acuerdo con la presente memoria, en las fórmulas n puede ser 3 y el anillo bencílico puede estar mono-sustituido con un grupo X como se ha definido anteriormente (es decir,  $k = 1$ ). Por ejemplo, el anillo bencílico puede estar mono-sustituido con un grupo alquilo que no sea un alquilo C1-6.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) o (I') se pueden preparar usando los procedimientos descritos a continuación.

## DEFINICIONES

El término "aproximadamente" se refiere a un intervalo alrededor del valor considerado. Como se usa en esta solicitud de patente, "alrededor de X" significa un intervalo desde X menos un 10% de X hasta X más un 10% de X, y preferiblemente un intervalo desde X menos un 5% de X hasta X más un 5% de X.

El uso de un intervalo numérico en esta descripción está destinado de forma inequívoca a incluir dentro del alcance de la invención todos los números enteros individuales dentro del rango y todas las combinaciones de números superior e inferior de límite dentro del alcance más amplio del rango dado. Por lo tanto, por ejemplo, el intervalo de 0,1 mg a 10 g indica respecto de (entre otras cosas) una dosis de un compuesto o composición de la invención que se emplea está destinado a incluir todas las dosis entre 0,1 mg y 10 g, y todos los sub-intervalos de cada combinación de números superior e inferior, ya sea ejemplificados de forma explícita o no.

Tal como se utiliza aquí, el término "que comprende" se ha de leer en el sentido de que abarca tanto o que comprende y que consiste en. Por consiguiente, cuando la invención se refiere a una "composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo" un compuesto, esta terminología se destina a cubrir las dos composiciones en las que otros ingredientes activos pueden estar presentes y también composiciones que constan sólo de un ingrediente activo como se ha definido.

El término "alquilo" o "grupo alquilo" como se usa aquí se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o de cadena ramificada, por ejemplo de uno a veinte átomos de carbono, de uno a doce átomos de carbono, de uno a seis átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono, salvo que se especifique lo contrario. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me,  $-\text{CH}_3$ ), etilo (Et,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-propilo (n-Pr, n-propil,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2 propil-(i- Pr, i-propilo,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-butilo (s-Bu, s-butilo,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butilo,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-pentil (n-pentilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-pentil ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-2-butilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-metil-2-butil ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-metil-1-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-1-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-hexilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2 hexil ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-hexilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-metil-2-pentilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-metil-2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-metil-2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-metil-3-pentil ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-3-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butil ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-heptilo, y 1-octilo.

El término "haloalquilo" o "grupo haloalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo (como se definió anteriormente), excepto que uno o más o todos los hidrógenos del grupo alquilo está sustituido por un halógeno, en donde el remplazo puede ser en cualquier sitio del alquilo, incluyendo el extremo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CHFCF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHClCCl}_3$ , y  $\text{CCl}_2\text{CCl}_3$ .

El término "halógeno" (que se puede abreviar como "halo") o "grupo halógeno" como se usa en este documento incluye flúor (F), bromo (Br), cloro (Cl) y yodo (I).

El término "hidroxi" o "grupo hidroxi" se refiere al grupo " $-\text{OH}$ ".

El término "hidroxialquilo" o "grupo hidroxialquilo" como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo (como se definió anteriormente), excepto que uno o más o todos los hidrógenos del grupo alquilo están sustituidos por un grupo hidroxilo, que puede ser puesto en cualquier sitio del alquilo, incluyendo el extremo.

El término "alcoxi" o "grupo alcoxi" indica un grupo alquilo como se define anteriormente unido a través de un átomo de oxígeno divalente al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a metoxi ( $-\text{OCH}_3$ ), etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi y 3-metilpentoxi.

El "grupo amino" o término "amino" se refiere al grupo " $-\text{NH}_2$ ".

El "grupo aminoalquilo" o término "aminoalquilo" se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El "grupo aminodialquilo" o término "aminodialquilo" se refiere a un grupo amino en el que ambos átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilo unidos al átomo de nitrógeno pueden ser diferentes o iguales.

El "grupo carboxi" o término "carboxi" significa el grupo " $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ".

El término "anillo bencílico" (también conocido como un "grupo fenilo") se refiere a un grupo arilo de 6 carbonos en compuestos de fórmulas generales (I) o (I') mostradas arriba. Para los fines de las fórmulas generales de la presente invención, la numeración para localizar los átomos de carbono C2-C6 en el anillo bencílico es en sentido horario desde C1 que está ligado a el grupo 3-aminolactama. Sin embargo, la numeración de los carbonos del anillo con respecto a uno o más grupos sustituyentes en el anillo bencílico para compuestos específicos siguen la regla IUPAC que especifica que el segundo sustituyente en la dirección de las manecillas del reloj se le proporciona el número de posición más inferior posible. Cuando dos o más sustituyentes están presentes en un compuesto específico, la regla IUPAC es que están listados en

orden alfabético. Los números de posición en el anillo se asignan de acuerdo a la regla de la IUPAC para los sustituyentes de modo que tengan el número más bajo posible (a partir de C1 que está ligado a el grupo 3-aminolactama), contando en sentido de las agujas del reloj o en sentido contrario.

Como se entenderá por una persona experta en la técnica, donde hay menos de 5 grupos sustituyentes del anillo bencílico en los compuestos de fórmulas generales (I) o (I'), es decir, donde  $k = 0, 1, 2, 3$  o  $4$ , la o cada posición no sustituida está ocupada por un átomo de hidrógeno.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un especialista ordinario en el campo al que pertenece esta invención. Del mismo modo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, todas las patentes y todas las otras referencias mencionadas aquí se incorporan a modo de referencia (cuando sea legalmente permisible).

#### Preparación de los compuestos de fórmula general (I) o (I')

Todos los compuestos de fórmula general (I) o (I') se pueden preparar fácilmente de acuerdo con métodos generales conocidos por la persona experta en la técnica.

Típicamente, tales compuestos se hicieron mediante el acoplamiento del "grupo de cola" en la forma de un ácido adecuadamente activado (tal como un cloruro de ácido) con la correspondiente 3-aminolactama. Los métodos para la preparación de 3-aminolactamas con 5,6,7 y 8 eslabones, que abarcan todos los compuestos reivindicados en la presente memoria, se han descrito ampliamente en la literatura. Por ejemplo, hemos proporcionado métodos adecuados para la preparación de aminolactamas de 6-miembros de ornitina (ver WO2009/016390) y de aminolactamas de 7-miembros de lisina (ver WO2005/053702), así como los métodos para aminolactamas de 5- y 8-miembros (ver WO2006/134385). Hemos descrito en detalle determinadas rutas de síntesis diferentes a la aminolactama de 6 miembros, incluyendo los procesos adecuados para la ampliación de la preparación a cantidades en Kg

(WO2009/016390). Varios otros métodos para la síntesis de 3-aminolactamas de diversos tamaños de anillo también se han descrito en la literatura (véase, por ejemplo Pellegata y col., 1978, 614-616 Síntesis y Boile y col., 1979, J Org Chem 44: 4841 -4847), y cualquier método adecuado para la preparación de los "grupo de cabeza" de las aminolactama se pueden emplear de acuerdo con el método de la presente invención.

En el segundo paso, el producto 3-aminolactama se hace reaccionar con un cloruro de ácido apropiado, por ejemplo como se describe previamente para aminolactamas de 7 miembros (Fox y col., 2005, J. Med. Chem. 48: 867-74). Esta reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en cloroformo o diclorometano. El disolvente de reacción más preferido es el diclorometano, y se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La reacción anterior puede llevarse a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) o más generalmente a una temperatura entre 20 y 50 °C. Las dos reacciones se pueden llevar a cabo de forma independiente, con separación y purificación de la 3-aminolactama entre las reacciones, o, alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo en un solo recipiente sin purificación de la 3-aminolactama antes de su derivatización con cloruro de ácido.

Como se ha indicado anteriormente (ver WO2009/016390) se debe tener cuidado durante la reacción de acilación en la preparación de un compuesto enantioméricamente puro, de acuerdo con la fórmula (I') mediante la acilación de una 3-aminolactama enantioméricamente pura. En particular, la base, tal como carbonato de sodio, se debe agregar lentamente monitorizando continuamente el pH del recipiente de reacción para asegurar que el pH de la reacción se mantiene por debajo de pH 9,0 en todo momento. Una basicidad en exceso, por ejemplo debido a la adición rápida o excesiva de carbonato de sodio, aumenta la racemización de la 3-aminolactama y produce un producto enantioméricamente impuro.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y no debe en modo alguno considerarse que limiten el alcance de la invención.

## FIGURAS

La figura. 1 muestra la estructura química de varios compuestos como ejemplos de acuerdo con la invención y ejemplos de referencia; y

La figura. 2. es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de endotoxemia murino sub-letal. En el gráfico, la columna A muestra datos de un grupo de control (1% de CMC 10ml/kg p.o.), y la columna B muestra datos de un grupo tratado con 1mg/kg p.o. (S)-4-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida (un compuesto de acuerdo con una realización de la presente invención-véase también el Ejemplo 3 a continuación). El eje Y muestra niveles de TNF- $\alpha$  en pg/ml.

## EJEMPLOS

En los ejemplos siguientes, espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 MHz con transformada de Fourier y los de  $^{19}\text{F}$ -RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 300. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento, J, se dan en Hz con una precisión de 0,5. Los espectros IR se registraron en equipo 320 Avatar. Datos de espectrometría de masa de alta resolución (HRMS) se obtuvieron con un equipo Esquire 2000. Valores de  $[\alpha]_D$  se registraron en un polarímetro de actividad óptica AA 1000 fijado en 598 nm (línea D de sodio). Las muestras se hicieron usando MeOH grado espectroscópico.

### **Ejemplo de Referencia 1:        3-(benzoilamino)tetrahidropiridin-2-ona:**

Se agregaron clorhidrato de 3-aminotetrahidropiridin-2-ona (10 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 mmol) en agua (20 ml) y se agitaron. Se añadió una solución de cloruro de benzoílo (10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera inerte (utilizando nitrógeno). La reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se redujeron al vacío para dar un producto bruto que se recristalizó a

partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / éter de petróleo (punto de ebullición 40-60 °C) para dar el producto (1,62 g, 74%):

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3.250 (NH, amida), 1.664, 1.633, 1.538 (CONH secundaria, lactama), 1.605, 1.578, 1.486 (anillo aromático), 766, 715, 704, 690 (anillo bencénico monosustituido).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.80 (2H, br d,  $J$  7.0, *orto*-H), 7.47-7.40 (1H, m, *para*-H), 7.42-7.39 (1H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CONH}$ ), 7.40-7.31 (2H, m, *meta*-H), 6.78 (1H, br s,  $\text{CONH-CH}_2$ ), 4.41 (1H, dt,  $J$  11.5, 5.5,  $\text{CH-CO}$ ), 3.36-3.23 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.59 (1H, dq,  $J$  13.0, 4.5,  $\text{NHCH-CH}_2$ ), 1.94-1.81 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.64 (1H, tt,  $J$  12.5, 8.0,  $\text{NHCH-CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171.9 (lactama  $\text{C=O}$ ), 167.4 (aril  $\text{C=O}$ ), 134.0 (*ipso*-C), 131.4 (*orto*-C), 128.3 (*meta*-C), 127.0 (*para*-C), 50.8 ( $\text{CH-CO}$ ), 41.5 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 27.0 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 20.9 (lactama  $\text{CH}_2$ ).

HRMS (+ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : calculado 241,0947, encontrado 241,0950.

### **Ejemplo de Referencia 2: 3-(benzoilamino)azepan-2-ona:**

Se agregaron clorhidrato de 3-aminoazepan-2-ona (10 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 mmol) en agua (20 ml) y se agitaron. Se añadió una solución de cloruro de benzoílo (10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera inerte (utilizando nitrógeno). La reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron con ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se extrajo el solvente con vacío para dar un producto bruto que se recrystalizó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / éter de petróleo (punto de ebullición 40-60 °C) para dar el producto (1,59 g, 68%).

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3.244, 3.202 (NH, amida), 1.660, 1.642, 1.536 (CONH secundaria, lactama), 1.601, 1.578, 1.536 (anillo aromático), 771, 707 (anillo bencénico monosustituido).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.86-7.80 (2H, m, *orto*-H), 7.65 (1H, d,  $J$  4.0,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CONH}$ ), 7.52-7.45 (1H, m, *para*-H), 7.46-7.39 (2H, m, *meta*-H), 6.11 (1H, br s,  $\text{CONH-CH}_2$ ), 4.72 (1H, ddd,  $J$  11.0, 5.5, 1.5,  $\text{CH-CO}$ ), 3.49-3.39 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.25 (1H, br d,  $J$  13.5, lactama  $\text{CH}_2$ ), 2.08-1.98 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.94-1.82 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.62-1.49 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.49-1.36 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 175.9 (lactama  $\text{C=O}$ ), 166.4 (aril  $\text{C=O}$ ), 134.3 (*ipso*-C), 131.7 (*orto*-C), 128.7 (*meta*-C), 127.2 (*para*-C), 52.7 ( $\text{CH-CO}$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 31.7 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 29.0 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 28.1 (lactama  $\text{CH}_2$ ).

HRMS (+ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ : calculado 233,1285, encontrado 233,1283.

### **Ejemplo de Referencia 3: 3-(4'-metilbenzoilamino)tetrahidropiridin-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminotetrahidropiridin-2-ona (10 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 mmol) y cloruro de 4-metilbenzoílo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior para dar el producto (1,62 g, 78%):

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3.306, 3.203 (NH, amida), 1.669, 1.649 (CONH secundaria, lactama), 1.612, 1.489 (anillo aromático), 842, 810 (anillo bencénico para-disustituido).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.69 (2H, br d,  $J$  8.0, *orto*-H), 7.20 (2H, br d,  $J$  8.0, *meta*-H), 7.13 (1H, br d,  $J$  4.0,  $\text{CONH-CH}_2$ ), 6.03 (1H, br s,  $\text{C}_7\text{H}_7\text{-CONH}$ ), 4.41 (1H, dt,  $J$  11.0, 5.5,  $\text{CH-CO}$ ), 3.41-3.30 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.72 (1H, dq,  $J$

13.0, 4.5, lactama CH<sub>2</sub>), 2.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.05-1.90 (2H, m, lactama CH<sub>2</sub>), 1.68-1.54 (1H, m, lactama CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ<sub>C</sub> (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.3 (lactama C=O), 167.7 (aril C=O), 142.1 (*ipso*-C), 131.2 (*para*-C), 129.3 (aromático-CH), 127.3 (aromático-CH), 51.1 (CH-CO), 41.8 (CH<sub>2</sub>-NH), 27.4 (lactama CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (lactama CH<sub>2</sub>).

HRMS (+ESI) C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>: calculado 255,1104, encontrado 255,1104.

#### **Ejemplo de Referencia 4: 3-(4'-metilbenzoilamino)azepan-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminoazepan-2-ona (10 mmol), (10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mmol) y cloruro de 4-metilbenzoílo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior para dar el producto (1,62 g, 78%):

ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 3.265, 3.219 (NH, amida), 1.663, 1.647 (CONH secundaria, lactama), 1.607, 1.570, 1.505 (anillo aromático), 838, 823 (anillo bencénico para-disustituido).

<sup>1</sup>H NMR: δ<sub>H</sub> (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.72 (2H, br d, *J* 8.0, *orto*-H), 7.58 (1H, br d, *J* 4.50, CONH-CH<sub>2</sub>), 7.21 (2H, d, *J* 8.0, *meta*-H), 5.98 (1H, br s, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>-CONH), 4.69 (1H, ddd, *J* 11.0, 5.5, 2.0, CH-CO), 3.40-3.321 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.23 (1H, br d, lactama CH<sub>2</sub>), 2.08-1.99 (1H, m, lactama CH<sub>2</sub>), 1.96-1.83 (2H, m, lactama CH<sub>2</sub>), 1.60-1.51 (2H, m, lactama CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ<sub>C</sub> (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 176.1 (lactama C=O), 166.3 (aril C=O), 142.0 (*ipso*-C), 131.5 (*para*-C), 129.3 (aromático-CH), 127.2 (aromático-CH), 52.6 (CH-CO), 42.2 (CH<sub>2</sub>-NH), 31.7 (lactama CH<sub>2</sub>), 29.0 (lactama CH<sub>2</sub>), 28.1 (lactama CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (+ESI) C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: calculado 247,1441, encontrado 247,1453.

**Ejemplo de Referencia 5: 3-(4'-clorobenzoilamino)tetrahidropiridin-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminotetrahidropiridin-2-ona (10 mmol),  $K_2CO_3$  (30 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior para dar el producto (0,87 g, 39%):

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3.295, 3.202 (NH, amida), 1.668, 1.648, 1.629 (CONH secundaria, lactama), 1.594, 1.486 (anillo aromático), 859, 845, 808, (anillo bencénico para-disustituido), 750, 656 (C-Cl).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.74 (2H, br d,  $J$  8.5, *orto*-H), 7.38 (2H, br d,  $J$  8.5, *meta*-H), 7.14 (1H, br d,  $J$  3.0,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-CONH}$ ), 5.83 (1H, br s,  $\text{CONH-CH}_2$ ), 4.40 (1H, dt,  $J$  11.0, 5.5,  $\text{CH-CO}$ ), 3.44-3.33 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.73 (1H, dq,  $J$  13.0, 4.5,  $\text{NHCH-CH}_2$ ), 2.05-1.93 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.66-1.56 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 180.2 (lactama  $\text{C=O}$ ), 171.8 (aril  $\text{C=O}$ ), 138.1 (*ipso*-C), 132.7 (C-Cl), 129.1 (aromático-CH), 128.5 (aromático-CH), 51.4 ( $\text{CH-CO}$ ), 42.0 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 27.2 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 21.2 (lactama  $\text{CH}_2$ ).

HRMS (+ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{Na}^+$ : calculado 275,0558, encontrado 275,0559.

**Ejemplo de Referencia 6: 3-(4'-clorobenzoilamino)azepan-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminoazepan-2-ona (10 mmol),  $K_2CO_3$  (30 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior para dar el producto (1,79 g, 75%):

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3243, 3200 (NH, amida), 1.662, 1.643 (CONH secundaria, lactama), 1.595, 1.484 (anillo aromático), 856, 841, 819 (para-disustituido anillo de benceno), 776, 732 (C-Cl).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.76 (2H, br d,  $J$  8.5, *orto*-H), 7.59 (1H, br d,  $J$  4.0,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-CONH}$ ), 7.39 (2H, br d,  $J$  8.5, *meta*-H), 6.00 (1H, br s,  $\text{CONH-CH}_2$ ), 4.67 (1H, ddd,  $J$  11.0, 5.5, 1.5, CH-CO), 3.39-3.22 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.22 (1H, br d,  $J$  14.0, lactama  $\text{CH}_2$ ), 2.09-2.00 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.96-1.82 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.60-1.36 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 175.9 (lactama C=O), 165.3 (aril C=O), 137.9 (*ipso*-C), 132.7 (C-Cl), 128.9 (aromático-CH), 128.7 (aromático-CH), 52.8 (CH-CO), 42.3 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 31.7 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 29.0 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 28.1 (lactama  $\text{CH}_2$ ).

HRMS (+ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ : calculado 267,0895, encontrado 267,0890.

#### **Ejemplo de referencia 7: 3-(4'-Metoxibenzoilamino)tetrahidropiridin-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminotetrahidropiridin-2-ona (10 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 mmol) y cloruro de 4-metoxibenzoilo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior para dar el producto (2,18 g, 98%):

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3.305, 3.212 (NH, amida), 2.854 (O-CH<sub>3</sub>), 1.693, 1.627 (CONH secundaria, lactama), 1.605, 1.576, 1.505 (anillo aromático), 837 (anillo bencénico para-disustituido).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.76 (2H, br d,  $J$  9.0, *orto*-H), 7.19 (1H, br d,  $J$  5.0,  $\text{C}_7\text{H}_7\text{O-CONH}$ ), 6.87 (2H, br d,  $J$  9.0, *meta*-H), 6.31 (1H, br s,  $\text{CONH-}$

CH<sub>2</sub>), 4.39 (1H, dt,  $J$  11.5, 5.5, CH-CO), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.39-3.28 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.64 (1H, dq,  $J$  13.0, 4.5, NHCH-CH<sub>2</sub>), 2.01-1.88 (2H, m, lactama CH<sub>2</sub>), 1.68-1.55 (1H, m, lactama CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta_c$  (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.4 (lactama C=O), 167.3 (aril C=O), 162.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 129.1 (aromático-CH), 126.6 (*ipso*-C), 113.8 (aromático-CH), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 51.1 (CH-CO), 41.9 (CH<sub>2</sub>-NH), 27.4 (lactama CH<sub>2</sub>), 21.3 (lactama CH<sub>2</sub>).

HRMS (+ESI) C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>: calculado 271,1053, encontrado 271,1057.

#### **Ejemplo de Referencia 8: 3-(4'-Metoxibenzoilamino)azepan-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminoazepan-2-ona (10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mmol) y cloruro de 4-metoxibenzoilo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior para dar el producto (1,54 g, 65%):

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3270, 3205 (NH, amida), 2839 (O-CH<sub>3</sub>), 1642 (CONH secundaria, lactama), 1602, 1577, 1504 (anillo aromático), 854, 822 (anillo bencénico para-disustituido).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta_H$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79 (2H, br d,  $J$  9.0, *orto*-H), 7.52 (1H, br d,  $J$  5.0, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O-CONH), 6.91 (2H, br d,  $J$  9.0, *meta*-H), 5.94 (1H, br s, CONH-CH<sub>2</sub>), 4.69 (1H, ddd,  $J$  11.0, 5.5, 1.5, CH-CO), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.40-3.21 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.22 (1H, br d,  $J$  12.5, lactama CH<sub>2</sub>), 2.08-1.97 (1H, m, lactama CH<sub>2</sub>), 1.95-1.82 (2H, m, lactama CH<sub>2</sub>), 1.60-1.36 (2H, m, lactama CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta_c$  (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 176.2 (lactama C=O), 165.9 (aril C=O), 162.1 (C-OCH<sub>3</sub>), 129.1 (aromático-CH), 126.7 (*ipso*-C), 113.8 (aromático-CH), 55.5

(OCH<sub>3</sub>), 52.7 (CH-CO), 42.3 (CH<sub>2</sub>-NH), 31.9 (lactama CH<sub>2</sub>), 29.1 (lactama CH<sub>2</sub>), 28.1 (lactama CH<sub>2</sub>).

HRMS (+ESI) C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>: calculado 285,1210, encontrado 285,1215.

**Ejemplo de Referencia 9: 3-(4'-fluorobenzoilamino)tetrahidropiridin-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminotetrahidropiridin-2-ona (10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior (salvo que se utilizó CHCl<sub>3</sub> en lugar de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto (1,41 g, 54%):

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3216, 3075 (NH, amida), 1650, 1555 (CONH secundaria, lactama), 1595, 1491 (anillo aromático), 809, 844 (anillo bencénico para-disustituido), 1105, 1158, 1226, 1328, 756 (CF).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.76 (2H, br dd, *J* 9.0, 5.5, *orto*-H), 7.21 (1H, br s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-CONH), 7.02 (2H, br t, *J* 8.5, *meta*-H), 6.08 (1H, br s, CONH-CH<sub>2</sub>), 4.35 (1H, dt, *J* 11.5, 5.5, CH-CO), 3.40-3.26 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.62 (1H, dq, *J* 13.0, 4.5, NHCH-CH<sub>2</sub>), 2.00-1.86 (2H, m, lactama CH<sub>2</sub>), 1.66-1.52 (1H, m, lactama CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.2 (lactama C=O), 166.6 (aril C=O), 164.9 (d, *J* 252.0, C-F), 130.4 (d, *J* 3.0, *ipso*-C), 129.7 (d, *J* 9.0, *orto*-C), 115.6 (d, *J* 22.0, *meta*-C), 51.1 (CH-CO), 41.9 (CH<sub>2</sub>-NH), 27.3 (lactama CH<sub>2</sub>), 21.3 (lactama CH<sub>2</sub>).

HRMS (+ESI) C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>: calculado 237,1034, encontrado 237,1034.

**Ejemplo de Referencia 10: 3-(4'-fluorobenzoilamino)azepan-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminoazepan-2-ona (10 mmol),  $K_2CO_3$  (30 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior (salvo que se utilizó  $CHCl_3$  en lugar de  $CH_2Cl_2$ ) para dar el producto (0,86 g, 45%):

$\nu_{max}/cm^{-1}$  3205, 3056 (NH, amida), 1544 (CONH secundaria, lactama), 1599, 1501 (anillo aromático), 821, 858 (para-disustituido anillo de benceno), 1164, 1222, 1291, 765, 696 (CF).

$^1H$  NMR:  $\delta_H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ) 7.84 (2H, br dd,  $J$  9.0, 5.5, *orto*-H), 7.57 (1H, br s,  $C_6H_4F-CONH$ ), 7.09 (2H, br t,  $J$  8.5, *meta*-H), 5.94 (1H, br s,  $CONH-CH_2$ ), 4.67 (1H, ddd,  $J$  11.5, 5.5, 1.5,  $CH-CO$ ), 3.40-3.22 (2H, m,  $CH_2NH$ ), 2.26-2.19 (1H, m, lactama  $CH_2$ ), 2.09-2.00 (1H, m, lactama  $CH_2$ ), 1.96-1.83 (2H, m, lactama  $CH_2$ ), 1.60-1.36 (2H, m, lactama  $CH_2$ ).

$^{13}C$  NMR:  $\delta_C$  (100MHz,  $d_6$ -DMSO) 174.3 (lactama  $C=O$ ), 164.1 (aril  $C=O$ ), 163.9 (C-F,  $d$   $J$  247), 130.7 (*ipso*-C), 129.8 (*orto*-C,  $d$ ,  $J$  7), 115.2 (*meta*-C,  $d$ ,  $J$  22), 52.0 ( $CH-CO$ ), 40.6 ( $CH_2-NH$ ), 30.6 (lactama  $CH_2$ ), 28.9 (lactama  $CH_2$ ), 27.7 (lactama  $CH_2$ ).

HRMS (+ESI)  $C_{13}H_{15}FN_2O_2 + H^+$ : calculado 251,1190, encontrado 251,1192.

#### **Ejemplo de Referencia 11:** **carbonilamino)tetrahidropiridin-2-ona:**

#### **3-(piridin-3'-**

Cloruro de oxalilo (20 mmol) se añadió a una solución de ácido nicotínico (10 mmol) en DCM (40 ml), junto con una gota catalítica de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después el disolvente se eliminó con alto vacío. Los cristales resultantes se disolvieron en DCM (10 ml). En otro matraz, clorhidrato de 3-aminotetrahidropiridin-2-ona (10 mmol) y  $K_2CO_3$  (30 mmol) se añadieron en agua (30 ml) y se agitaron, dando una solución a la que se añadió

la solución de cloruro de ácido. La reacción se trató como anteriormente para dar el producto (0,10 g, 5%):

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3257 (NH, amida), 1642, 1541 (CONH secundaria, lactama, NH), 1591, 1479 (anillo de piridina aromático).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.03 (1H, d,  $J$  2.0, 2'-aril CH), 8.71 (1H, dd,  $J$  5.0, 1.5, 6'-aril CH), 8.12 (1H, dt,  $J$  8.0, 2.0, 4'-aril CH), 7.36 (1H, dd,  $J$  8.0, 5.0, 5'-aril CH), 7.27 (1H, br d,  $J$  2.0,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N-CONH}$ ), 5.91 (1H, br s,  $\text{CONH-CH}_2$ ), 4.45 (1H, dt,  $J$  11.0, 5.5, CH-CO), 3.44-3.32 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.72 (1H, dt,  $J$  14.5, 4.5,  $\text{NHCH-CH}_2$ ), 2.06-1.93 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.70-1.54 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171.8 (lactama  $\text{C=O}$ ), 166.0 (aril  $\text{C=O}$ ), 152.5 (aril N-CH), 148.6 (aril N-CH), 135.3 (*orto*-C(-CH)), 133.4 (*ipso*-C), 123.6 (*meta*-C), 51.2 (CH-CO), 42.0 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 27.3 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 21.3 (lactama  $\text{CH}_2$ ).

HRMS (+ESI)  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}^+$ : calculado 220,1081, encontrado 220,1085.

### **Ejemplo de Referencia 12: 3-(piridin-3'-carbonilamino)azepan-2-ona:**

Cloruro de oxalilo (1,69 ml, 20 mmol) se añadió a una solución de ácido nicotínico (1,23 g, 10 mmol) en DCM (40 ml), junto con una gota catalítica de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después el disolvente se separó con alto vacío. Los cristales resultantes se disolvieron en DCM (10 ml). En otro matraz, clorhidrato de 3-aminoazepan-2-ona (10 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 mmol) se añadieron en agua (30 ml) y se agitaron, dando una solución a la que se añadió la solución de cloruro de ácido. La reacción se trató como anteriormente para dar el producto (0,66 g, 42%):

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3200 (NH, amida), 1642, 1548 (CONH secundaria, lactama), 1590, 1476 (anillo de piridina aromático).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.06 (1H, d,  $J$  2.0, 2'-aril CH), 8.72 (1H, dd,  $J$  5.0, 1.5, 6'-aril CH), 8.11 (1H, dt,  $J$  8.0, 2.0, 4'-aril CH), 7.72-7.62 (1H, m,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N-CONH}$ ), 7.37 (1H, dd, 8.0, 5.0, 5'-aril CH), 5.99 (1H, br s, CONH- $\text{CH}_2$ ), 4.70 (1H, ddd,  $J$  11.0, 5.5, 1.5, CH-CO), 3.40-3.23 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.24 (1H, br d,  $J$  14.5, lactama  $\text{CH}_2$ ), 2.11-2.02 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.97-1.83 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.63-1.38 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 175.7 (lactama C=O), 164.6 (aril C=O), 152.4 (aril N-CH), 148.5 (aril N-CH), 135.1 (*orto*-C(-CH)), 130.0 (*ipso*-C), 123.5 (*meta*-C), 52.8 (CH-CO), 42.2 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 31.6 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 28.9 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 28.1 (lactama  $\text{CH}_2$ ).

HRMS (+ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}^+$ : calculado 234,1237, encontrado 234,1239.

### **Ejemplo de Referencia 13: 3-(3',5'-Dimethylbenzoylamino)tetrahidropiridin-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminotetrahidropiridin-2-ona (10 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 mmol) y cloruro de 3,5-dimetilbenzoílo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior (salvo que se utilizó  $\text{CHCl}_3$  en lugar de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el producto (2,06 g, 94%):

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3212 (NH, amida), 1675, 1627, 1534 (CONH secundaria, lactama), 1598, 1491 (anillo aromático), 890, 865, 817 (anillo bencénico meta-trisustituido).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.39 (2H, s, *orto*-H), 7.15 (1H, br d,  $J$  4.5,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CONH}$ ), 7.09 (1H, s, *para*-H), 6.25 (1H, br s,  $\text{CONH-CH}_2$ ), 4.41 (1H, dt,  $J$  11.5, 5.5,  $\text{CH-CO}$ ), 3.43-3.29 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.69 (1H, dq,  $J$  13.0, 4.5,  $\text{NHCH-CH}_2$ ), 2.31 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.03-1.89 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.66-1.53 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172.2 (lactama  $\text{C=O}$ ), 168.0 (aril  $\text{C=O}$ ), 138.2 (*ipso*-C), 134.3 (*meta*-C), 133.5 (aromático CH), 125.1 (aromático CH), 51.2 ( $\text{CH-CO}$ ), 41.9 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 27.2 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 (lactama  $\text{CH}_2$ ).

HRMS (+ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ : calculado 247,1441, encontrado 247,1455.

**Ejemplo de Referencia 14: 3-(3',5'-Dimethylbenzoylamino)azepan-2-ona:**

Clorhidrato de 3-aminoazepan-2-ona (10 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 mmol) y cloruro de 3,5-dimetilbenzoílo (10 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento anterior (salvo que se utilizó  $\text{CHCl}_3$  en lugar de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el producto (2,26 g, 96%):

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3319 (NH, amida), 1682, 1635 (CONH secundaria, lactama), 1600, 1498 (anillo aromático), 888, 866, 828 (anillo bencénico meta-trisustituido).

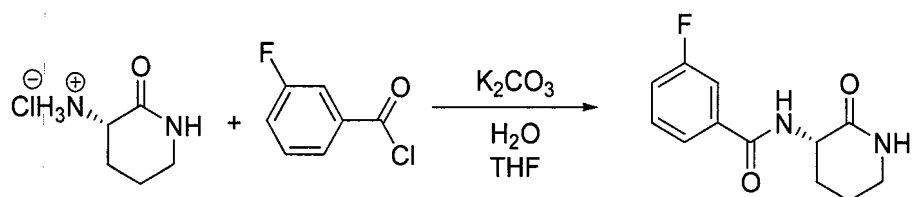
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.57 (1H, br d,  $J$  5.0,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CONH}$ ), 7.42 (2H, s, *orto*-H), 7.10 (1H, s, *para*-H), 6.09 (1H, br s,  $\text{CONH-CH}_2$ ), 4.69 (1H, ddd,  $J$  11.0, 6.0, 1.5,  $\text{CH-CO}$ ), 3.40-3.20 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.33 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.21 (1H, br d,  $J$  12.5, lactama  $\text{CH}_2$ ), 2.08-1.98 (1H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.97-1.82 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ), 1.59-1.35 (2H, m, lactama  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta_{\text{C}}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 176.0 (lactama  $\text{C}=\text{O}$ ), 166.8 (aril  $\text{C}=\text{O}$ ), 138.3 (*ipso*-C), 134.3 (*meta*-C), 133.3 (aromático CH), 124.9 (aromático CH), 52.6 ( $\text{CH}-\text{CO}$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2-\text{NH}$ ), 31.8 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 29.0 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 28.1 (lactama  $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (+ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ : calculado 261,1598, encontrado 261,1602.

En los ejemplos siguientes, el procedimiento general para la síntesis de 3-acilamino-2-oxopiperidinas fue: carbonato de potasio (3 mmol) y clorhidrato de (S)-3-amino-2-oxopiperidina (1,5 mmol) se disolvieron en agua (5 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se agregó una solución de cloruro de benzoílo sustituido (1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas, y después la reacción se extrajo con diclorometano o cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se redujeron al vacío para dar un sólido. Este sólido se volvió a disolver en una cantidad mínima de diclorometano y se cristalizó por adición de éter de petróleo 40-60 °C. El producto sólido se aisló por filtración y se secó sobre pentóxido de potasio.

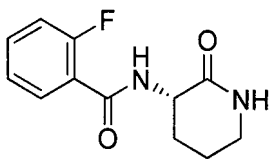
**Ejemplo 1: (S)-3-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**



0.147 g de un polvo grueso blanco (41 %). P.F. 164-166 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -5.50$  (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1669, 1644 ( $\text{C}=\text{O}$ , amida), 1552 ( $\text{N}-\text{H}$ , amida), 1303 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Anal. C, H, N ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ ): calculado C 61.01, H 5.55, N 11.86; encontrado C 60.65, H 5.50, N 11.78.  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta_{\text{H}}$ . 7.52 (2H, tt,  $J$  8 y 2,  $\text{ArH4}$  y  $\text{ArH6}$ ), 7.38 (1H, td,  $J$  8 y 5.5,  $\text{ArH2}$ ), 7.21-7.14 (2H, m,  $\text{NHCH}$  y  $\text{ArH3}$ ), 5.9 (1H, s,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.41 (1H, dt,  $J$  11.5 y 6,  $\text{CHNH}$ ), 3.42-3.28 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.72 (1H, dq,  $J$  13 y 5,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2.04-1.95 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.62 (1H, dq,  $J$  16

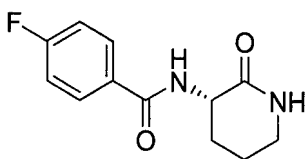
y 5,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta_{\text{C}}$  171.6 ( $\text{CHCONH}$ ), 166.3 ( $\text{CONHCH}$ ), 162.8 (d,  $J$  247,  $\text{ArC3}$ ), 136.4 ( $\text{CCO}$ ), 130.17 (d,  $J$  12,  $\text{ArC5}$ ), 122.6 ( $\text{ArC6}$ ), 118.6 (d,  $J$  21,  $\text{ArC2}$ ), 114.6 (d,  $J$  21,  $\text{ArC4}$ ), 51.2 ( $\text{CHNH}$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2\text{CHNH}$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ).  $^{19}\text{F}$ -NMR  $\delta_{\text{F}}$  -111.9. HRMS (+ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na}$ : calculado 259,0853; encontrado 259,0859.

**Ejemplo 2: (S)-2-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**



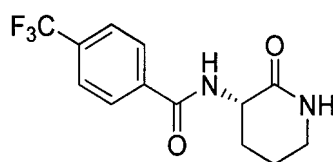
0.222 g de un polvo esponjoso blanco (63 %). P.F. 166-168 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  -10.00 (c 0.1, MeOH).  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1647, 1613 ( $\text{C=O}$ , amida), 1512 ( $\text{N-H}$ , amida), 1277 ( $\text{C-F}$ ). Anal. C, H, N ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ ): calculado C 61.01, H 5.55, N 11.86; encontrado C 60.78, H 5.54, N 11.69.  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta_{\text{H}}$  8.05 (1H, td,  $J$  8 y 2,  $\text{ArH6}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J$  6 y 4,  $\text{NHCH}$ ), 7.45 (1H, dddd,  $J$  8, 7, 5 y 2,  $\text{ArH4}$ ), 7.21 (1H, td,  $J$  7.5 y 1,  $\text{ArH5}$ ), 7.13 (1H, ddd,  $J$  12, 9 y 1,  $\text{ArH3}$ ), 6.01 (1H, s,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.53 (1H, dt,  $J$  11 y 6,  $\text{CHNH}$ ), 3.45 (2H, td,  $J$  6 y 3,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.72 (1H, dq,  $J$  13 y 6,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2.02-1.95 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.72-1.59 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta_{\text{C}}$  171.3 ( $\text{CHCONH}$ ), 163.4 ( $\text{CONHCH}$ ), 160.9 (d,  $J$  248.5,  $\text{ArC2}$ ), 130.17 (d,  $J$  12,  $\text{ArC5}$ ), 133.4 (d,  $J$  9,  $\text{ArC4}$ ), 131.9 ( $\text{ArC6}$ ), 120.9 (d,  $J$  9,  $\text{CCO}$ ), 116.1 (d,  $J$  21,  $\text{ArC3}$ ), 51.3 ( $\text{CHNH}$ ), 41.9 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2\text{CHNH}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ).  $^{19}\text{F}$ -NMR  $\delta_{\text{F}}$  -112.4. HRMS (+ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na}$ : calculado 259,0853; encontrado 259,0858.

**Ejemplo 3: (S)-4-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**



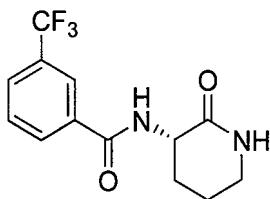
0,145 g de cristales finos de color crema (41%), P.F. 133-135 °C;  $[\alpha]^{24}_D$  -7.90 (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1650, 1636 (C=O, amida), 1557 (N-H, amida), 1327 (C-F) Anal. C, H, N ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ ): calculado C 61.01, H 5.55, N 11.86; encontrado C 60.71, H 5.38, N 11.44 (1/3  $\text{H}_2\text{O}$ ).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  7.98 (2H, q,  $J$  5, ArH3 y ArH5), 7.41 (1H, d,  $J$  6, NHCH), 7.20 (2H, tt,  $J$  9,2, ArH2 y ArH6), 6.31 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.52 (1H, dt,  $J$  11 y 6, CHNH), 3.52 (2H, td,  $J$  6 y 2, CH<sub>2</sub>NH), 2.84 (1H, dq,  $J$  13 y 4, CH<sub>2</sub>CH), 2.19-2.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.81 (1H, dq,  $J$  12 y 8, CH<sub>2</sub>CH).  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  171.7 (CHCONH), 166.6 (CONHCH), 164.9 (d,  $J$  251.5, ArC4), 130.3 (d,  $J$  4, CCO), 129.5 (d,  $J$  9, ArC2/6), 115.5 (ArC3/5), 51.2 (CHNH), 41.8 (CH<sub>2</sub>NH), 27.1 (CH<sub>2</sub>CHNH), 21.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH). HRMS (+ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na}$ : calculado 259,0853, encontrado 259,0852.

**Ejemplo 4: (S)-N-(2-oxopiperidin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida**



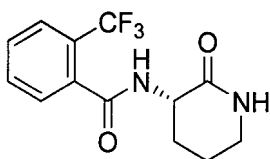
0,376 g de un polvo fino de color blanco (87%). P.F. 212-214 °C;  $[\alpha]^{24}_D$  -6.35 (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1650, 1636 (C=O, amida), 1557 (N-H, amida), 1327 (C-F). Anal. C, H, N ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ): calculado C 54.55, H 4.58, N 9.79; encontrado C 53.99, H 4.68, N 9.59.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  7.51 (2H, d,  $J$  8, ArH2 y ArH6), 7.22 (2H, d,  $J$  8.5, ArH3 y ArH5), 7.15 (1H, s, NHCH), 5.70 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.00 (1H, dt,  $J$  11.5 y 6, CHNH), 2.98 (2H, td,  $J$  6 y 2, CH<sub>2</sub>NH), 2.25 (1H, dq,  $J$  13 y 4, CH<sub>2</sub>CH), 1.62-1.53 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.28 (1H, dq,  $J$  12 y 8, CH<sub>2</sub>CH).  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  171.8 (CHCONH), 166.3 (CONHCH), 137.3 (ArC1), 133.3 (q,  $J$  31, ArC4), 127.6 (ArC2/6), 125.5.9 (q,  $J$  4, ArC3/5), 123.7 (q,  $J$  271, CF<sub>3</sub>), 51.2 (CHNH), 41.9 (CH<sub>2</sub>NH), 27.0 (CH<sub>2</sub>CHNH), 21.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).  $^{19}\text{F-NMR}$   $\delta_{\text{F}}$  -62.9. HRMS (+ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ : calculado 309,0821, encontrado 309,0822.

**Ejemplo 5: (S)-N-(2-oxopiperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida**



0,251 g de un polvo fino color crema (59%). P.F. 148-150 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  -10.20 (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1671, 1648 (C=O, amida), 1554 (N-H, amida), 1327 (C-F). Anal. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N: calculado C 54.55, H 4.58, N 9.79; encontrado C 53.90, H 4.56, N 9.60.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  7.80 (1H, s, ArH2), 7.73 (1H, d,  $J$  7, ArH4), 7.60 (1H, d,  $J$  6, NHCH), 7.43 (1H, d,  $J$  7, ArH6), 7.23 (1H, d,  $J$  8, ArH5), 6.52 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.23 (1H, dt,  $J$  11 y 6, CHNH), 3.17-3.06 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.30 (1H, dq,  $J$  13 y 6, CH<sub>2</sub>CH), 1.74-1.65 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.62-1.42 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH).  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  171.6 (CHCONH), 166.1 (CONHCH), 134.9 (ArC1), 131.1 (q,  $J$  34, ArC3), 130.3 (ArC5), 129.1 (ArC6), 128.2 (q,  $J$  4, ArC2), 124.3 (q,  $J$  4, ArC4), 123.7 (q,  $J$  271, CF<sub>3</sub>), 51.2 (CHNH), 41.8 (CH<sub>2</sub>NH), 27.1 (CH<sub>2</sub>CHNH), 21.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).  $^{19}\text{F-NMR}$   $\delta_{\text{F}}$  -62.7. HRMS (+ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ : calculado 309,0821, encontrado 309,0820.

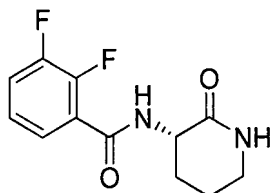
#### Ejemplo 6: (S)-N-(2-oxopiperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida



0,262 g de un polvo esponjoso blanco (61%). P.F. 155-156 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  -18.20 (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1674, 1654 (C=O, amida), 1543 (N-H, amida), 1312 (C-F). Anal. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N: calculado C 54.55, H 4.58, N 9.79; encontrado C 54.25, H 4.51, N 9.70.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  7.64 (1H, d,  $J$  7, ArH6), 7.54 (1H, d,  $J$  6, ArH3), 7.22-7.15 (2H, m, ArH4 y ArH5), 6.78 (1H, d,  $J$  5, NHCH), 6.08 (1H, NHCH<sub>2</sub>), 4.42 (1H, dt,  $J$  11 y 6, CHNH), 3.35 (2H, td,  $J$  6 y 2, CH<sub>2</sub>NH), 2.73 (1H, dq,  $J$  13 y 6, CH<sub>2</sub>CH), 1.99-1.91 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.59 (1H, dq,  $J$  12 y 8, CH<sub>2</sub>CH).  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  171.0 (CHCONH), 167.8 (CONHCH), 135.5 (ArC1), 131.9 (ArC4), 129.9 (ArC5), 128.6 (ArC6), 127.4 (q,  $J$  31, ArC2), 126.4 (q,  $J$  4, ArC3), 123.6 (q,  $J$  270, CF<sub>3</sub>), 51.3 (CHNH), 41.8

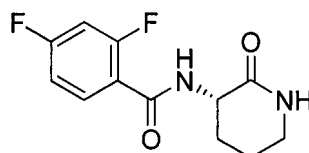
(CH<sub>2</sub>NH), 26.5 (CH<sub>2</sub>CHNH), 20.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH). <sup>19</sup>F-NMR δ<sub>F</sub> -58.7. HRMS (+ESI) C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: calculado 309,0821, encontrado 309,0818.

**Ejemplo 7: (S)-2,3-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**



0,234 g de cristales blancos en forma de aguja (61%). P.F. 160-162 °C; [α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -5,65 (c 0,1, MeOH); ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 1686, 1648 (C = O, amida), 1536 (NH, amida), 1320 (CF). Anal C, H, N (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): calculado C 56.99, H 4.76, N 11.02; encontrado C 56.26, H 4.69, N 10.84. <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub>. 7.76 (1H, ddt, *J* 8, 6 y 2, ArH6), 7.51 (1H, q, *J* 3, NHCH), 7.28 (1H, dddd, *J* 9.5, 8, 7.5, 2, ArH4), 7.15 (1H, tdd, *J* 8, 5, 1.5, ArH5), 6.18 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.47 (1H, dt, *J* 12 y 4, CHNH), 3.38 (2H, td, *J* 6 y 2, CH<sub>2</sub>NH), 2.69 (1H, dq, *J* 12.5 y 3.5, CH<sub>2</sub>CH), 2.02-1.93 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.73-1.59 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH). <sup>13</sup>C-NMR δ<sub>C</sub> 171.2 (CHCONH), 162.5 (CCONH), 132.8 (dd, *J* 250 y 15, ArC3), 149.1 (dd, *J* 251 y 14, ArC2), 126.2 (t, *J* 3, ArC5), 124.4 (t, *J* 4, ArC6), 123.3 (d, *J* 9, CCONH), 120.3 (d, *J* 17, ArC4), 51.4 (CHNH), 41.8 (CH<sub>2</sub>NH), 27.1 (CH<sub>2</sub>CHNH), 21.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH). HRMS (+ESI) C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: calculado 277,0759, encontrado 277,0769.

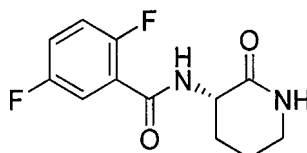
**Ejemplo 8: (S)-2,4-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**



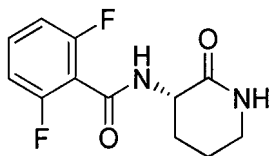
0,236 g de cristales blancos deslucidos (62%). P.F. 140-141 °C; [α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -2.00 (c 0.1, MeOH); ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> 1682, 1638 (C=O, amida), 1526 (N-H, amida), 1289 (C-F). Anal. (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/6 H<sub>2</sub>O) C, H, N: calculado C 56.03, H 4.83, N 10.89; encontrado C 56.40, H 4.69, N 10.93. <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub>. 8.07 (1H, td, *J* 9 y 7, ArH6),

7.54 (1H, q,  $J$  5, NHCH), 6.95 (1H, tdd,  $J$  8, 2.5, 1, ArH5), 6.84 (1H, dq,  $J$  8.5, 2, ArH3), 6.43 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.45 (1H, dt,  $J$  11 y 6, CHNH), 3.36 (2H, td,  $J$  6.5 y 2.5, CH<sub>2</sub>NH), 2.66 (1H, dq,  $J$  12.5 y 5.5, CH<sub>2</sub>CH), 2.00-1.91 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.73-1.59 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH). <sup>13</sup>C-NMR  $\delta_c$  171.4 (CHCONH), 162.5 (CCONH), 164.9 (dd,  $J$  255 y 12, ArC2), 161.2 (dd,  $J$  253 y 12, ArC4), 133.6 (dd,  $J$  10 y 4, ArC6), 117.4 (dd,  $J$  12 y 4, CCONH), 112.2 (dd,  $J$  21 y 3, ArC5), 104.3 (t,  $J$  27, ArC3), 51.3 (CHNH), 41.8 (CH<sub>2</sub>NH), 27.2 (CH<sub>2</sub>CHNH), 21.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH). HRMS (+ESI) C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: calculado 277,0759, encontrado 277,0761.

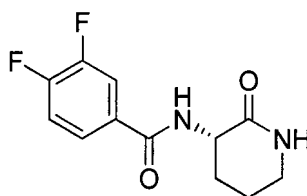
**Ejemplo 9: (S)-2,5-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**



0,252 g de cristales blancos deslucidos (66%). P.F. 140-142 °C; 140-142 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  +0.85 (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1681, 1635 (C=O, amida), 1519 (N-H, amida), 1328 (C-F). Anal. (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/6 H<sub>2</sub>O) C, H, N: calculado C 56.03, H 4.83, N 10.89; encontrado C 55.47, H 4.72, N 10.67. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta_H$ . 8.07 (1H, dt,  $J$  11 y 8.5, ArH6), 7.54 (1H, dd,  $J$  11, 5, NHCH), 6.68-6.54 (2H, m, ArH3 y ArH4), 6.43 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.45 (1H, dt,  $J$  11 y 6, CHNH), 3.36 (2H, td,  $J$  6.5 y 2.5, CH<sub>2</sub>NH), 2.66 (1H, dq,  $J$  12.5 y 5.5, CH<sub>2</sub>CH), 1.99-1.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.64 (1H, dq,  $J$  11 y 8 CH<sub>2</sub>CH). <sup>13</sup>C-NMR  $\delta_c$  171.3 (CHCONH), 162.2 (CCONH), 158.6 (d,  $J$  258, ArC5), 156.7 (d,  $J$  258, ArC2), 133.6 (dd,  $J$  10 y 4, ArC6), 122.4 (dd,  $J$  8 y 6, CCONH), 120.0 (dd,  $J$  24 y 8, ArC3), 118.0 (dd,  $J$  26 y 4, ArC4), 117.5 (dd,  $J$  28 y 7, ArC6), 51.4 (CHNH), 41.8 (CH<sub>2</sub>NH), 27.1 (CH<sub>2</sub>CHNH), 21.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH). HRMS (+ESI) C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: calculado 277,0759, encontrado 277,0766.

**Ejemplo 10: (S)-2,6-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**

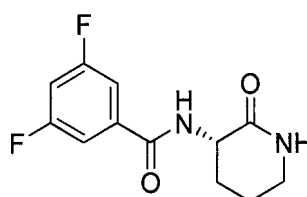
0,209 g de un polvo fino de color blanco (55%). P.F. 190-194 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  -7.20 (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1672, 1638 (C=O, amida), 1492 (N-H, amida), 1329 (C-F). Anal. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N: calculado C 56.99, H 4.76, N 11.02; encontrado C 55.93, H 4.68, N 10.83 (1/6  $\text{H}_2\text{O}$ ).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$ . 7.30 (1H, tt,  $J$  9 y 6, ArH4), 7.06 (1H, d,  $J$  3.5, NHCH), 6.89 (2H, t,  $J$  3.5, ArH3 y ArH5), 6.23 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.43 (1H, dt,  $J$  11 y 5, CHNH), 3.37-3.32 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.75 (1H, dq,  $J$  14.5 y 4.5, CH<sub>2</sub>CH), 1.99-1.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.68-1.54 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH).  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  171.1 (CHCONH), 160.5 (CCONH), 160.1 (dd,  $J$  250 y 7.5, ArC2 y ArC6), 131.7 (t,  $J$  11, ArC4), 114.1 (t,  $J$  20, CCONH), 111.9 (dd,  $J$  20 y 5, ArC3 y ArC5), 51.3 (CHNH), 41.7 (CH<sub>2</sub>NH), 26.8 (CH<sub>2</sub>CHNH), 20.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).  $^{19}\text{F-NMR}$   $\delta_{\text{F}}$  -112.5. HRMS (+ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ : calculado 277,0759, encontrado 277,0760.

**Ejemplo 11: (S)-3,4-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**

0,226 g de un polvo fino blanco (59%). P.F. 202-204 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  -7.50 (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1691, 1652 (C=O, amida), 1487 (N-H, amida), 1285 (C-F). Anal. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N: calculado C 56.99, H 4.76, N 11.02; encontrado C 56.06, H 4.68, N 10.88 (1/6  $\text{H}_2\text{O}$ ).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$ . 7.66 (1H, qd,  $J$  7 y 2, ArH2), 7.56-7.50 (1H, m, ArH5), 7.24-7.14 (2H, m, ArH6 y NHCH), 5.90 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.38 (1H, dt,  $J$  11.5 y 5, CHNH), 3.39 (2H, td,  $J$  7 y 3, CH<sub>2</sub>NH), 2.69 (1H, dq,  $J$  14 y 5, CH<sub>2</sub>CH), 2.03-1.94 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.68-1.54 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH).  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  171.5 (CHCONH), 165.4 (CCONH), 152.5 (dd,  $J$  253 y 12, ArC3), 150.2 (dd,  $J$  249 y 12, ArC4), 131.2 (t,  $J$  4.5, CCONH), 123.5 (q,  $J$

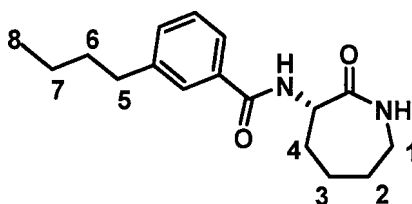
3.5, ArC6), 117.4 (d,  $J$  18, ArC5), 116.9 (d,  $J$  18, ArC2), 51.2 (CHNH), 41.8 (CH<sub>2</sub>NH), 26.9 (CH<sub>2</sub>CHNH), 21.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH). HRMS (+ESI) C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: calculado 277,0759, encontrado 277,0751.

**Ejemplo 12: (S)-3,5-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida**



0,234 g de un polvo fino de color blanco (61%). P.F. 198-199 °C;  $[\alpha]_D^{24}$  -9.50 (c 0.1, MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1674, 1641 (C=O, amida), 1565 (N-H, amida), 1333 (C-F). Anal. (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N: calculado C 56.99, H 4.76, N 11.02; encontrado C 56.20, H 4.69, N 10.93. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta_H$ . 7.31 (2H, dd,  $J$  8 y 2.5, ArH2 y ArH6), 7.26 (1H, d,  $J$  5, NHCH), 6.9 (1H, tt,  $J$  9 y 2, ArH4), 6.01 (1H, s, NHCH<sub>2</sub>), 4.39 (1H, dt,  $J$  12 y 5.5, CHNH), 3.41-3.36 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.68 (1H, dq,  $J$  12 y 5, CH<sub>2</sub>CH), 2.03-1.94 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.69-1.55 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH). <sup>13</sup>C-NMR  $\delta_C$  171.3 (CHCONH), 165.2 (CCONH), 162.9 (dd,  $J$  251.5 y 12, ArC3 y ArC5), 137.5 (t,  $J$  9, CCONH), 110.4 (dd,  $J$  20 y 7, ArC2 y ArC6), 107.0 (t,  $J$  20, ArC4), 51.3 (CHNH), 41.8 (CH<sub>2</sub>NH), 26.9 (CH<sub>2</sub>CHNH), 20.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH). <sup>19</sup>F-NMR  $\delta_F$  -108.2. HRMS (+ESI) C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: calculado 277,0759, encontrado 277,0750.

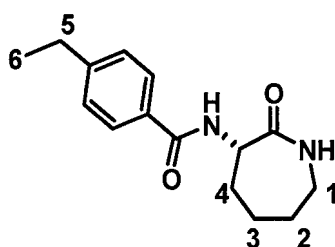
**Ejemplo 13: (S)-3-(3'-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona**



Clorhidrato de (S)-3-amino-azepan-2-ona (0,72 g, 4,39 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 3-Butilbenzoilo en diclorometano con trietilamina (1,3 ml, 9 mmoles) y se agitó durante toda la

noche. Se agregó H<sub>2</sub>O (20 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se extrajo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 75:25 a 0:100) para dar un sólido blanco  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71-7.62 (m, 3H, Ar & NHCH), 7.35-7.29 (m, 2H, Ar), 7.06 (br.t, 1H, *J* 6, NHCH<sub>2</sub>), 4.72 (dd, 1H, *J* 11, 6, NHCH), 3.37-3.32 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.65 (t, 2H, *J* 8, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.22 (br.d, 1H, *J* 13.5, NHCHCH<sub>2</sub>), 2.03 (br.d, 1H, *J* 14, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95-1.81 (m, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.61 (quinteto, 2H, *J* 7, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.57-1.48 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>), 1.46-1.25 (m, 3H, NHCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) y 0.92 (t, 3H, *J* 7.5, H8);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 176.0 (C=O), 166.6 (C=O), 143.4 (Ar quat, C-<sup>n</sup>Bu), 134.2 (Ar quat, C-C=O), 128.4 (CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 126.8 (CH, Ar), 124.0 (CH, Ar), 52.6 (CH-NH), 42.1 (CH<sub>2</sub>-NH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>) y 13.9 (CH<sub>3</sub>).

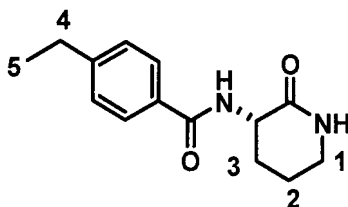
**Ejemplo 14: (S)-3-(4'-Etilbenzoilamino)-azepan-2-ona**



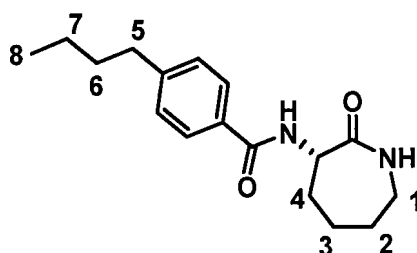
Clorhidrato de (S)-3-amino-azepan-2-ona (1,65 g, 10 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-etilbenzoilo en diclorometano y trietilamina (4,2 ml, 30 mmoles) y se agitó durante toda la noche. Se agregó H<sub>2</sub>O (20 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se redujo al vacío. El producto se purificó por recristalización en cloroformo y éter de petróleo frío para dar un sólido blanco 0,94 g (36%), P.F. 218-219 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.66 (d, 2H, *J* 8, CH-C-Et), 7.62 (d, 1H, *J* 5.5, NH-CH), 7.24 (d, 2H, *J* 8, CH-C-CO), 6.55 (br.t, 1H, *J* 6, NH-C1), 4.70 (dd, 1H, *J* 11, 5.5, CH-C4), 3.37-3.32 (m, 2H, H1), 2.67 (q, 2H, *J* 7.5, H5), 2.21 (br.d, 1H, *J* 13, H4 ecuatorial), 2.02 (dt, 1H, *J* 14, 4, H3 ecuatorial), 1.95-1.82 (m, 2H, H2 ecuatorial & H3 axial), 1.53 (br.q, 1H, *J* 12.5,

H4 axial), 1.40 (br.q, 1H,  $J$  13, H2 axial) y 1.22 (t, 3H,  $J$  7.5, H6);  $\delta_c$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 175.9 ( $\underline{C=O}$ ), 166.2 ( $\underline{C=O}$ ), 148.2 ( $\underline{C-Et}$ ), 131.6 ( $\underline{C-C=O}$ ), 128.0, 127.2 ( $\underline{CH}$  fenilo), 52.6 ( $\underline{CH-NH}$ ), 42.2 (C1), 28.9 (C5), 28.8, 28.0 (C2, C3) y 15.4 (C6);  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3200 (NH indol), 2956 (C-H), 1642 (amida C=O) y 1543 (aromático); ESI  $m/z$  100 %, 542.9 ( $M_2Na^+$ ), 70%, 283.1 ( $MNa^+$ ) y 10 %, 261.2 ( $MH^+$ ); HR ESI  $m/z$  ( $C_{15}H_{20}N_2O_2Na$  requiere 283,1417) encontrado 283,1414;  $[\alpha]^{23}_D$  ( $c = 0,49$ ,  $CHCl_3$ ) 70.48.

**Ejemplo 15: (S)-3-(4'-Etilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**

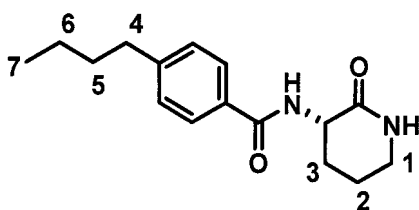


(S)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (20 mmoles) se disolvió en  $H_2O$  (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-etilbenzoilo (16 mmoles) en diclorometano y trietilamina (6,7 ml, 48 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 1,46 g (37%), P.F. 112-113 °C;  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.71 (d, 2H,  $J$  8.5,  $\underline{CH-C-Et}$ ), 7.55 (d, 1H,  $J$  5.5,  $\underline{NH-CH}$ ), 7.19 (d, 2H,  $J$  8.5,  $\underline{CH-C-CO}$ ), 6.69 (br.s, 1H,  $\underline{NH-C1}$ ), 4.39 (dt, 1H,  $J$  11, 5.5,  $\underline{CH-C3}$ ), 3.35-3.28 (m, 2H, H1), 2.67 (q, 2H,  $J$  7.5, H4), 2.63-2.56 (m, 1H, H3 ecuatorial), 1.94-1.87 (m, 2H, H2), 1.68 (tt, 1H,  $J$  12.5, 8, H3 axial), y 1.20 (t, 3H,  $J$  7.5, H5);  $\delta_c$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 172.2 ( $\underline{C=O}$ ), 167.5 ( $\underline{C=O}$ ), 148.2 ( $\underline{C-Et}$ ), 131.5 ( $\underline{C-C=O}$ ), 127.9, 127.2 ( $\underline{CH}$  fenilo), 50.9 ( $\underline{CH-NH}$ ), 41.7 (C1), 28.8 (C4), 27.2 (C3), 21.1 (C2) y 15.3 (C5);  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3334, 3245 (NH), 2932 (C-H), 1656, 1634 (C=O) y 1528 (aromático); ESI  $m/z$  100 %, 514.9 ( $M_2Na^+$ ) y 35%, 269.1 ( $MNa^+$ ); HR ESI  $m/z$  ( $C_{14}H_{18}N_2O_2Na$  requiere 269,1260) encontrado 269,1261;  $[\alpha]^{23}_D$  ( $c = 0,491$ ,  $CHCl_3$ ) 103.95.

**Ejemplo 16: (S)-3-(4'-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona**

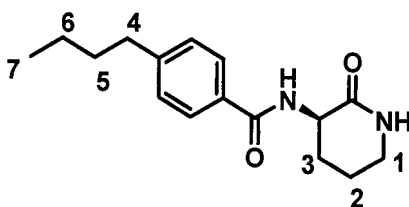
Clorhidrato de (S)-3-amino-azepan-2-ona (1,65 g, 10 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-Butilbenzoilo (8 mmoles) en diclorometano y trietilamina (4,2 ml, 30 mmoles) y se agitó durante toda la noche. Se agregó H<sub>2</sub>O (20 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se extrajo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 75:25 a 0:100) para dar un sólido blanco 0,42 g (18%), P.F. 183-184 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.73 (d, 2H, *J* 8, Ar), 7.63 (d, 1H, *J* 5.5, NHCH), 7.21 (d, 2H, *J* 8, Ar), 6.80 (br.t, 1H, *J* 6, NHCH<sub>2</sub>), 4.69 (dd, 1H, *J* 10.5, 5.5, NHCH), 3.35-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.61 (t, 2H, *J* 7.5, H5), 2.19 (br.d, 1H, *J* 13.5, H4 ecuatorial), 2.00 (br.d, 1H, *J* 12.5, H3 ecuatorial), 1.93-1.80 (m, 2H, H2 ecuatorial & H3 axial), 1.70-1.46 (m, 3H, H6 y H4 axial), 1.38 (br.q, 1H, *J* 13, H2 axial), 1.31 (sexteto, H2, *J* 7, H7) y 0.89 (t, 3H, *J* 7.5, H8);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 176.0 (C=O), 166.3 (C=O), 146.7 (C-<sup>n</sup>Bu), 131.6 (C-C=O), 128.5, 127.1 (CH fenilo), 52.5 (CH-NH), 42.2 (C1), 35.5 (C5), 33.4 (C4), 31.6 (C6), 28.9, 28.0 (C2, C3), 22.3 (C7) y 13.9 (C6);  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3359, 3207 (NH), 2951 (C-H), 1671, 1650 (C=O) y 1543 (aromático); ESI *m/z* 100 %, 311.2 (MNa<sup>+</sup>) y 22 %, 289.2 (MH<sup>+</sup>); HR ESI *m/z* (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na requiere 311,1730) encontrado 311,1732;  $[\alpha]^{25}_D$  (c = 0,515 CHCl<sub>3</sub>, ) 64.88.

**Ejemplo 17: (S) -3-(4'-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**



(S)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (20 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-butilbenzoilo en diclorometano y trietilamina (4,2 ml, 30 mmoles) y se agitó durante toda la noche. Se agregó H<sub>2</sub>O (20 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo: metanol 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 0,45 g (16%);  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-<sup>n</sup>Bu), 7.36 (d, 1H, *J* 6,  $\underline{NH}$ - *mp* 117-118 °C; CH), 7.17 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-CO), 6.67 (br.s, 1H,  $\underline{NH}$ -C1), 4.69 (dt, 1H, *J* 12, 6,  $\underline{CH}$ -C4), 3.36-3.29 (m, 2H, H1), 2.60 (t, 3H, *J* 7.5, H4 & H3), 1.93-1.86 (m, 2H, H2), 1.67-1.54 (m, 1H, H3), 1.55 (quinteto, 2H, *J* 7.5, H5), 1.30 (sexteto, 2H, *J* 7, H7.5, H6) y 0.89 (t, 3H, *J* 7.5, H7);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.2 ( $\underline{C=O}$  lactama), 167.5 ( $\underline{C=O}$  amida), 146.9 ( $\underline{C}$ -<sup>n</sup>Bu), 131.5 ( $\underline{C}$ -C=O), 128.5 ( $\underline{CH}$  fenilo), 127.2 ( $\underline{CH}$  fenilo), 50.8 ( $\underline{CH}$ -NH), 41.7 (C1), 35.5 (C4), 33.3 (C5), 27.2 (C3), 22.3 (C6), 21.1 (C2) y 13.9 (C7); ESI *m/z* 100 %, 297.2 (MNa<sup>+</sup>) y 26 %, 275.2 (MH<sup>+</sup>); HR ESI *m/z* (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na requiere 297,1573) encontrado 297,1573;  $[\alpha]^{24}_D$  (c = 0,523, CHCl<sub>3</sub>) 98.73.

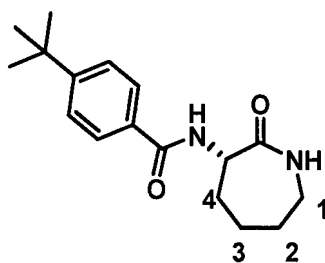
**Ejemplo 18: (R)-3-(4'-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**



(R)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (10 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-Butilbenzoilo (8,5 mmoles) en diclorometano y trietilamina (4,2 ml, 30 mmoles) y se agitó durante toda la

noche. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo: metanol 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 1,10 g (40%), P.F. 116-117 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.72 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-<sup>n</sup>Bu), 7.25 (d, 1H, *J* 5.5,  $\underline{NH}$ -CH), 7.20 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-CO), 6.41 (br.s, 1H,  $\underline{NH}$ -C1), 4.41 (dt, 1H, *J* 11.5, 5.5,  $\underline{CH}$ -C4), 3.37-3.32 (m, 2H, H1), 2.66 (ddt, 1H, *J* 13, 6, 4.5, H3 ecuatorial), 2.62 (t, 3H, *J* 8, H4), 1.98-1.90 (m, 2H, H2), 1.67-1.53 (m, 3H, H3 axial & H5), 1.32 (quinteto, 2H, *J* 7.5, H6) y 0.90 (t, 3H, *J* 7, H7);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.1 ( $\underline{C=O}$  lactama), 167.6 ( $\underline{C=O}$  amida), 147.0 ( $\underline{C}$ -<sup>n</sup>Bu), 131.5 ( $\underline{C-C=O}$ ), 128.5 ( $\underline{CH}$  fenilo), 127.2 ( $\underline{CH}$  fenilo), 51.0 ( $\underline{CH-NH}$ ), 41.7 (C1), 35.5 (C4), 33.3 (C5), 27.2 (C3), 22.3 (C6), 21.1 (C2) y 13.9 (C7);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3319, 3245 (NH), 2949 (C-H), 1651, 1634 (C=O) y 1521 (aromático); ESI *m/z* 100 %, 297.1 (MNa<sup>+</sup>); HR ESI *m/z* (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na requiere 297,1573) encontrado 297,1574;  $[\alpha]^{25}_D$  (c = 0,493, CHCl<sub>3</sub>) -89,45.

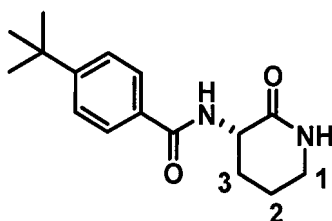
**Ejemplo 19: (S)-3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona**



Clorhidrato de (S)-3-amino-azepan-2-ona (2,04 g, 12,44 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó 4-ter-Butilbenzoilo en diclorometano y (4,2 ml, 30 mmoles) y se agitó durante toda la noche. Se agregó H<sub>2</sub>O (20 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el solvente al vacío. El producto se purificó por recristalización en éter de petróleo frío y cloroformo y se lavó con acetato de etilo hirviendo para dar un sólido blanco 1,44 g (50%), P.F. 204-205 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.76 (d, 2H, *J* 8.5,

$\underline{\text{CH}}\text{-C-}^t\text{Bu}$ ), 7.66 (d, 1H,  $J$  6,  $\underline{\text{NH}}\text{-CH}$ ), 7.42 (d, 2H,  $J$  8.5,  $\underline{\text{CH}}\text{-C-CO}$ ), 6.00 (br.s, 1H,  $\underline{\text{NH}}\text{-C1}$ ), 4.67 (ddd, 1H,  $J$  11, 6, 1.5,  $\underline{\text{CH}}\text{-C4}$ ), 3.34-3.19 (m, 2H, H1), 2.18 (br.d, 1H,  $J$  13, H4 ecuatorial), 2.00 (br.d, 1H,  $J$  12.5, H3 ecuatorial), 1.92-1.78 (m, 2H, H2 ecuatorial & H3 axial), 1.51 (q, 1H,  $J$  13, H4 axial), 1.33 (br.q, 1H,  $J$  11, H2 axial), y 1.29 (s, 3H,  $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ );  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 176.0 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 166.2 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 155.0 ( $\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ ), 131.4 ( $\underline{\text{C}}\text{-C}=\text{O}$ ), 127.9, 125.4 ( $\underline{\text{CH}}$  fenilo), 52.5 ( $\underline{\text{CH}}\text{-NH}$ ), 42.1 (C1), 34.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.6 (C4), 31.2 ( $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ) y 28.9, 28.0 (C2, C3); ESI  $m/z$  100 %, 598.8 ( $\text{M}_2\text{Na}^+$ ) y 32 %, 289.2 ( $\text{MH}^+$ ); HR ESI  $m/z$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$  requiere 311,1730) encontrado 311,1736;  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3210 (NH indol), 2906 (CH), 1640 (C = O) y 1566 (aromático);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  (c = 0,523,  $\text{CHCl}_3$ ) 63.77.

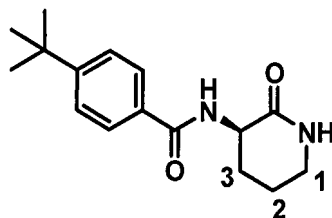
**Ejemplo 20: (S)-3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**



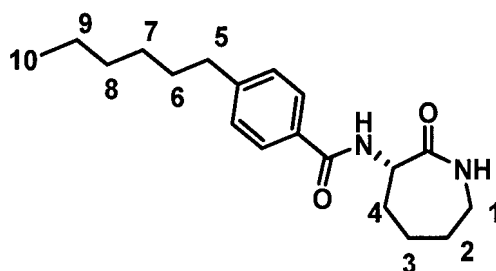
(S)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (33 mmoles) se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-ter-Butilbenzoilo (20 mmoles) en diclorometano y trietilamina (6,3 ml, 45 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo: metanol 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 3,13 g (53%), P.F. 195-196 °C;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.24 (d, 2H,  $J$  8.5,  $\underline{\text{CH}}\text{-C-}^t\text{Bu}$ ), 7.49 (d, 1H,  $J$  6,  $\underline{\text{NH}}\text{-CH}$ ), 7.36 (d, 2H,  $J$  8.5,  $\underline{\text{CH}}\text{-C-CO}$ ), 6.94 (br.s, 1H,  $\underline{\text{NH}}\text{-C1}$ ), 4.62 (dt, 1H,  $J$  11, 6, 1.5,  $\underline{\text{CH}}\text{-C4}$ ), 3.31-3.26 (m, 2H, H1), 2.52 (ddt, 1H,  $J$  13, 6, 4.5, H3 ecuatorial), 1.90-1.83 (m, 2H, H2), 1.63 (tt, 1H,  $J$  12.5, 8.5, H3 axial) y 1.27 (s, 9H,  $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ );  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172.3 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 167.4 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 154.9 ( $\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ ), 131.2 ( $\underline{\text{C}}\text{-C}=\text{O}$ ), 127.0, 126.7, 125.3 ( $\underline{\text{CH}}$  fenilo), 50.8 ( $\underline{\text{CH}}\text{-NH}$ ), 41.6 (C1), 34.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.2 ( $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 27.2 (C3) y 21.1

(C2); ESI  $m/z$  100 %, 297.2 ( $MNa^+$ ) y 38 %, 275.2 ( $MH^+$ );  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3251 (NH), 2959 (C-H), 1683, 1648 (C=O) y 1558 (aromático); HR ESI  $m/z$  ( $C_{16}H_{23}N_2O_2$  requiere 275,1754) encontrado 275,1752;  $[\alpha]^{23}_D$  (c = 0,515,  $CHCl_3$ ) 82.52.

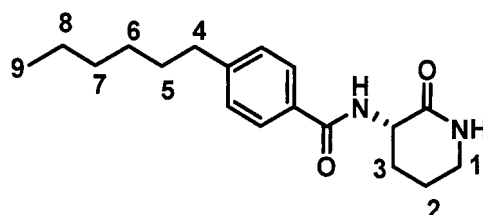
**Ejemplo 21: (R)-3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**



(R)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (15 mmoles) se disolvió en  $H_2O$  (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-ter-Butilbenzoilo (10 mmoles) en diclorometano y trietilamina (4,2 ml, 30 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo: metanol 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 1,03 g (38%), P.F. 193-194 °C;  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.72 (d, 2H,  $J$  8.5,  $\underline{CH}$ -C-<sup>t</sup>Bu), 7.49 (d, 1H,  $J$  6,  $\underline{NH}$ -CH), 7.36 (d, 2H,  $J$  8.5,  $\underline{CH}$ -C-CO), 6.93 (br.s, 1H,  $\underline{NH}$ -C1), 4.39 (dt, 1H,  $J$  11.5, 6,  $\underline{CH}$ -C4), 3.31-3.26 (m, 2H, H1), 2.52 (ddt, 1H,  $J$  12.5, 5.5, 4.5, H3 ecuatorial), 1.90-1.87 (m, 2H, H2), 1.63 (tt, 1H,  $J$  12.5, 8.5, H3) y 1.27 (s, 9H,  $C(\underline{CH}_3)_3$ );  $\delta_C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 172.3 ( $\underline{C=O}$ ), 167.4 ( $\underline{C=O}$ ), 154.9 ( $\underline{C-C}(\underline{CH}_3)_3$ ), 131.2 ( $\underline{C-C=O}$ ), 127.0, 125.3 ( $\underline{CH}$  fenilo), 50.8 ( $\underline{CH}$ -NH), 41.6 (C1), 34.9 ( $\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$ ), 31.2 ( $C(\underline{CH}_3)_3$ ), 27.2 (C3) y 21.1 (C2);  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3247 (NH), 2958 (C-H), 1682, 1647 (C=O) y 1544 (aromático); ESI  $m/z$  19 %, 297.2 ( $MNa^+$ ) y 13 %, 275.2 ( $MH^+$ ); HR ESI  $m/z$  ( $C_{16}H_{23}N_2O_2$  requiere 297,1573) encontrado 275,1750;  $[\alpha]^{23}_D$  (c = 0,512,  $CHCl_3$ ) -84,08.

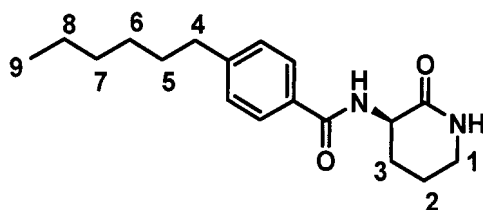
**Ejemplo 22: (S)-3-(4'-Hexilbenzoilamino)-azepan-2-ona**

Clorhidrato de (S)-3-amino-azepan-2-ona (0,95 g, 5,79 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-Hexilbenzoilo (1,2 ml, 5 mmoles) en diclorometano y trietilamina (2,1 ml, 15 mmoles) y se agitó durante toda la noche. Se agregó H<sub>2</sub>O (20 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 0,76 g (48%), P.F. 167-168 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.74 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-Hex), 7.61 (d, 1H, *J* 6,  $\underline{NH}$ -CH), 7.21 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-CO), 6.54 (br.t, 1H, *J* 6,  $\underline{NH}$ -C1), 4.69 (ddd, 1H, *J* 11, 6, 1.5,  $\underline{CH}$ -C4), 3.37-3.22 (m, 2H, H1), 2.62 (t, 2H, *J* 7.5, H5), 2.21 (d, 1H, *J* 13, H4 ecuatorial), 2.03 (dt, 1H, *J* 14, 3.5, H3 ecuatorial), 1.95-1.82 (m, 2H, H2 ecuatorial & H3 axial), 1.64-1.49 (m, 3H, H4 axial & H6), 1.41 (q, 1H, *J* 13, H2 axial) 1.33-1.23 (m, 6H, H7, H8 & H9) y 0.86 (t, 3H, *J* 7, H10);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175.9 ( $\underline{C=O}$  lactama), 166.3 ( $\underline{C=O}$  amida), 147.0 ( $\underline{C}$ -Hex), 131.6 ( $\underline{C}$ -C=O), 128.5 ( $\underline{CH}$  fenilo), 127.1 ( $\underline{CH}$  fenilo), 52.6 ( $\underline{CH}$ -NH), 42.2 (C1), 35.8 (C5), 31.7 (C4), 31.2 (C6), 29.0, 28.9, 28.0, (C2, C3, C7, y C8), 22.6 (C9) y 14.1 (C10);  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3244 (NH), 2956 (C-H), 1658, 1644 (C=O) y 1543 (aromático); ESI *m/z* 43 %, 317.2 (MH<sup>+</sup>), 6% 339.2 (MNa<sup>+</sup>) y 6 %, 654.7 (M<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>); HR ESI *m/z* (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na requiere 339,2043) encontrado 339,2050;  $[\alpha]^{25}_D$  (c = 0,507, CHCl<sub>3</sub>) 60.06.

**Ejemplo 23: (S)-3-(4'-Hexilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**

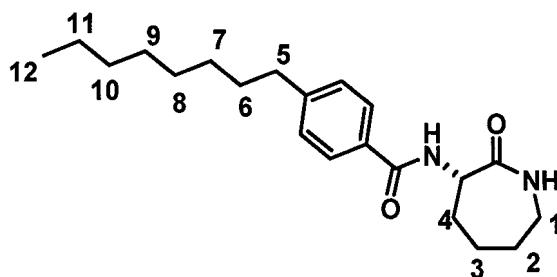
(S)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (10 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (35 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-Hexilbenzoilo (1,2 ml, 5 mmoles) en diclorometano y trietilamina (2,1 ml, 15 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 50:50:0 a 0:80:20), para dar un sólido blanco 0,95 g (63%), P.F. 118-119 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-Hex), 7.38 (d, 1H, *J* 6,  $\underline{NH}$ -CH), 7.17 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-CO), 6.81 (br.s, 1H,  $\underline{NH}$ -C1), 4.39 (dt, 1H, *J* 11.5, 6,  $\underline{CH}$ -C3), 3.33-3.26 (m, 2H, H1), 2.58 (t, 2H, *J* 7.5, H4), 2.57-2.52 (m, 1H, H3 ecuatorial apantallado por H4), 1.92-1.84 (m, 2H, H2), 1.67-1.52 (m, 3H, H3 axial & H5), 1.29-1.23 (m, 6H, H6, H7 & H8) y 0.84 (t, 3H, *J* 7.5, H9);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.3 ( $\underline{C=O}$  lactama), 167.5 ( $\underline{C=O}$  amida), 146.9 ( $\underline{C}$ -Hex), 131.5 ( $\underline{C}$ -C=O), 128.4 ( $\underline{CH}$  fenilo), 127.2 ( $\underline{CH}$  fenilo), 50.8 ( $\underline{CH}$ -NH), 41.6 (C1), 35.8 (C4), 31.7 (C3), 31.2 (C5), 28.9 (C6), 27.2, (C7), 22.6 (C8), 21.1 (C2) y 14.1 (C9);  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3338, 3247 (NH), 2921 (C-H), 1656, 1637 (C=O) y 1562 (aromático); ESI *m/z* 100 %, 325.2 (MNa<sup>+</sup>) y 37% 303.2 (MH<sup>+</sup>); HR ESI *m/z* (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na requiere 325,1886) encontrado 325,1883;  $[\alpha]_D^{23}$  (c = 0,511, CHCl<sub>3</sub>) + 79,55.

**Ejemplo 24: (R) -3-(4'-Hexilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**



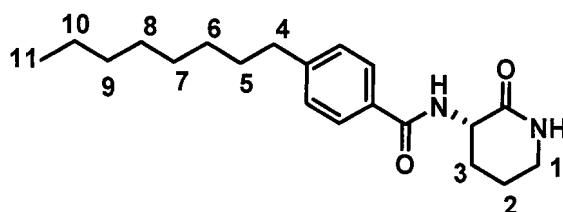
(R)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (10 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-Hexilbenzoilo (1,2 ml, 5 mmoles) en diclorometano y trietilamina (2,1 ml, 15 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 0,53 g (35%), P.F. 117-118 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-Hex), 7.28 (d, 1H, *J* 5,  $\underline{NH}$ -CH), 7.19 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-CO), 6.52 (br.s, 1H,  $\underline{NH}$ -C1), 4.41 (dt, 1H, *J* 11.5, 5.5,  $\underline{CH}$ -C3), 3.35-3.31 (m, 2H, H1), 2.67-2.60 (m, 1H, H3 ecuatorial), 2.61 (t, 2H, *J* 7.5, H4), 2.00-1.89 (m, 2H, H2), 1.67-1.54 (m, 3H, H3 ecuatorial & H5), 1.32-1.23 (m, 6H, H6, H7 & H8) y 0.85 (t, 3H, *J* 7, H9);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.1 ( $\underline{C=O}$  lactama), 167.6 ( $\underline{C=O}$  amida), 147.0 ( $\underline{C}$ -Hex), 131.5 ( $\underline{C}$ -C=O), 128.5 ( $\underline{CH}$  fenilo), 127.2 ( $\underline{CH}$  fenilo), 50.9 ( $\underline{CH}$ -NH), 41.7 (C1), 35.8 (C4), 31.7 (C3), 31.2 (C5), 28.9 (C6), 27.2, (C7), 22.6 (C8), 21.1 (C2) y 14.1 (C9);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3328, 3240 (NH), 2954 (C-H), 1651, 1635 (C=O) y 1533 (aromático); ESI *m/z* 100 %, 325.2 (MNa<sup>+</sup>) y 33% 303.2 (MH<sup>+</sup>); HR ESI *m/z* (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na requiere 325,1886) encontrado 325,1888;  $[\alpha]_D^{25}$  (c = 0,496, CHCl<sub>3</sub>) -81,17.

**Ejemplo 25: (S)-3-(4'-Octilbenzoilamino)-azepan-2-ona**



Clorhidrato de (S)-3-amino-azepan-2-ona (0,91 g, 5,55 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-octilbenzoilo en diclorometano y trietilamina (0,84 ml, 6 mmoles) y se agitó durante toda la noche. Se agregó H<sub>2</sub>O (20 ml) y la reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 0,087 g (4%), P.F. 159-160 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.73 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-Oct), 7.64 (d, 1H, *J* 5.5,  $\underline{NH}$ -CH), 7.20 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-CO), 6.94 (br.t, 1H, *J* 6,  $\underline{NH}$ -C1), 4.68 (dd, 1H, *J* 11, 6,  $\underline{CH}$ -C4), 3.35-3.20 (m, 2H, H1), 2.60 (t, 2H, *J* 7.5, H5), 2.19 (d, 1H, *J* 13, H4 ecuatorial), 2.00 (br.d, 1H, H3 ecuatorial), 1.92-1.79 (m, 3H, H2 & H3 axial), 1.62-1.46 (m, 3H, H4 axial & H6), 1.38 (q, 1H, *J* 11.5, H2 axial) 1.30-1.19 (m, 10H, H7, H8, H9, H10 & H11) y 0.84 (t, 3H, *J* 7.5, H12);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 176.0 ( $\underline{C=O}$  lactama), 166.3 ( $\underline{C=O}$  amida), 146.9 ( $\underline{C}$ -Oct), 131.6 ( $\underline{C}$ -C=O), 128.5 ( $\underline{CH}$  fenilo), 127.1 ( $\underline{CH}$  fenilo), 52.5 ( $\underline{CH}$ -NH), 42.1 (C1), 35.8 (C5), 31.9 (C4), 31.6 (C6), 31.2 (C7), 29.4, 29.3, 28.9, 28.0, (C2, C3, C8, C9 y C10), 22.7 (C11) y 14.1 (C12);  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3204 (NH indol), 2923 (C-H), 1637 (amida C=O) y 1544 (aromático); ESI *m/z* 100 %, 345.2 (MH<sup>+</sup>) y 9 %, 710.8 (M<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>); HR ESI *m/z* (C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na requiere 367,2356) encontrado 367,2361;  $[\alpha]^{25}_D$  (c = 0,124, CDCl<sub>3</sub>) 68,01.

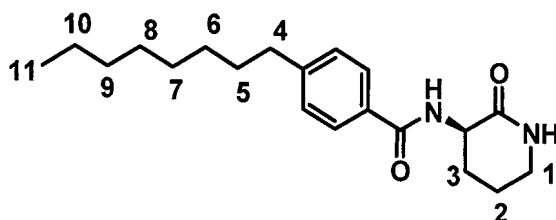
**Ejemplo 26: (S)-3-(4'-Octilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**



(S)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (10 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (35 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-Octilbenzoilo (2 mmoles) en diclorometano y trietilamina (0,85 ml, 6 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), la capa orgánica

se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 0,55 g (83%), P.F. 122-123 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-Oct), 7.26 (d, 1H, *J* 5.5,  $\underline{NH}$ -CH), 7.19 (d, 2H, *J* 8,  $\underline{CH}$ -C-CO), 6.47 (br.s, 1H,  $\underline{NH}$ -C1), 4.41 (dt, 1H, *J* 11.5, 5.5,  $\underline{CH}$ -C3), 3.33-3.27 (m, 2H, H1), 2.84-2.58 (m, 1H, *J* 13, H3 ecuatorial apantallado por H4), 2.60 (t, 2H, *J* 7.5, H4), 1.97-1.90 (m, 2H, H2), 1.67-1.54 (m, 3H, H3 axial & H5), 1.29-1.23 (m, 10H, H6, H7, H8, H9 & H10) y 0.86 (t, 3H, *J* 7, H11);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.1 ( $\underline{C=O}$  lactama), 167.6 ( $\underline{C=O}$  amida), 147.0 ( $\underline{C}$ -Oct), 131.5 ( $\underline{C}$ -C=O), 128.5 ( $\underline{CH}$  fenilo), 127.2 ( $\underline{CH}$  fenilo), 50.9 ( $\underline{CH}$ -NH), 41.7 (C1), 35.8 (C4), 31.9 (C5), 31.2 (C3), 29.4 (C6), 29.3 (C7, C8), 27.2 (C9), 22.3 (C10), 21.1 (C2) y 14.1 (C11);  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3240 (NH), 2921 (C-H), 1653, 1615 (C=O) y 1563 (aromático); ESI *m/z* 100 %, 353.2 (MNa<sup>+</sup>) y 47 %, 331.2 (MH<sup>+</sup>); HR ESI *m/z* (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na requiere 353,2199) encontrado 353,2198;  $[\alpha]_D^{23}$  (c = 0,509, CHCl<sub>3</sub>) 75.74.

**Ejemplo 27: (R)-3-(4'-Octilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona**



(R)-3-amino-tetrahidropiridin-2-ona (5 mmoles) se disolvió en H<sub>2</sub>O (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de 4-Octilbenzoilo (2 mmoles) en diclorometano y trietilamina (0,85 ml, 6 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), la capa orgánica se lavó con un tampón de pH 2 (3 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente orgánico se redujo al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 50:50:0 a 0:80:20) para dar un sólido blanco 0,16 g (25%), P.F. 122-123 °C;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71 (d, 2H, *J* 8.5,  $\underline{CH}$ -C-Oct), 7.23 (d, 1H, *J* 6.5,  $\underline{NH}$ -CH), 7.20 (d, 2H, *J* 8.5,  $\underline{CH}$ -C-

CO), 6.34 (br.s, 1H,  $\text{NH-C1}$ ), 4.41 (dt, 1H,  $J$  11.5, 5.5,  $\text{CH-C3}$ ), 3.37-3.33 (m, 2H, H1), 2.68 (ddt, 1H,  $J$  13, 5.5, 4.5, H3 ecuatorial), 2.61 (t, 2H,  $J$  7.5, H4), 1.98-1.91 (m, 2H, H2), 1.67-1.55 (m, 3H, H3 axial & H5), 1.31-1.22 (m, 10H, H6, H7, H8, H9 & H10) y 0.86 (t, 3H,  $J$  7, H11);  $\delta_c$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172.1 ( $\text{C=O}$  lactama), 167.6 ( $\text{C=O}$  amida), 147.0 ( $\text{C-Oct}$ ), 131.5 ( $\text{C-C=O}$ ), 128.5 ( $\text{CH}$  fenilo), 127.2 ( $\text{CH}$  fenilo), 51.0 ( $\text{CH-NH}$ ), 41.7 (C1), 35.8 (C4), 31.9 (C5), 31.2 (C3), 29.4 (C6), 29.3 (C7, C8), 27.2 (C9), 22.7 (C10), 21.1 (C2) y 14.1 (C11); ESI  $m/z$  39 %, 353.2 ( $\text{MNa}^+$ ), 19 %, 331.2 ( $\text{MH}^+$ ) y 14 %, 682.7 ( $\text{M}_2\text{Na}^+$ ); HR ESI  $m/z$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}^+$  requiere 331,2380) encontrado 331,2381;  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3250 (NH), 2955 (CH), 1653 (C = O) y 1540 (aromático);  $[\alpha]^{23}_D$  ( $c = 0,485$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -77,80.

## **Estudio farmacológico de los productos de la invención**

### **A. Inhibición de la MCP-1 inducida por la migración de leucocitos**

#### *Principio del ensayo*

La actividad biológica de los compuestos de la presente invención puede demostrarse usando cualquiera de una amplia gama de ensayos funcionales de la migración de leucocitos in vitro, incluyendo, pero no limitado a, la cámara de Boyden y ensayos de migración transwell relacionados, ensayos de migración bajo-agarosa y las cámaras de visualización directa tales como la Cámara Dunn.

Por ejemplo, para demostrar la inhibición de la migración de leucocitos en respuesta a las quimioquinas (pero no otros factores quimiotácticos) el sistema de micro ensayo Transwell formato 96-well de Neuroprobe (Gaithersburg, MD, EE.UU.) se ha utilizado. En principio, este ensayo consiste en dos cámaras separadas por una membrana porosa. El quimioatrayente se coloca en el compartimiento inferior y las células se colocan en el compartimiento superior. Después de la incubación durante un período a 37 °C, las células se mueven hacia el quimioatrayente, y el número de células en el compartimiento inferior es proporcional a la actividad quimioatrayente (relativa a una serie de controles).

Este ensayo se puede usar con una variedad de diferentes poblaciones de leucocitos. Por ejemplo, leucocitos humanos recién preparados de sangre periférica pueden utilizarse. Alternativamente, subconjuntos de leucocitos se pueden preparar, incluyendo células polimorfonucleares o linfocitos o monocitos utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como centrifugación en gradiente de densidad o separaciones magnéticas de cuentas. Alternativamente, las líneas celulares inmortales que han sido extensamente validadas como modelos de leucocitos de sangre periférica en humanos se pueden utilizar, incluyendo, pero no limitado a, células THP-1 como modelo de monocitos o células Jurkat como modelo de células T vírgenes.

Aunque una serie de condiciones para el ensayo son aceptables para demostrar la inhibición de la migración de leucocitos inducida por las quimioquinas, se entrega aquí un ejemplo específico.

## Materiales

Los sistemas de migración de transwell son fabricados por Neuroprobe, Gaithersburg, MD, EE.UU.

Las placas utilizadas son placas ChemoTX Neuroprobe (101-8) y placas transparentes de 30  $\mu$ L (Neuroprobe MP30).

Solución salina equilibradas de Gey se adquirió de Sigma (Sigma G-9779).

Ácido graso libre BSA se adquirió de Sigma (Sigma A-8806).

MTT, es decir 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro, se adquirió de Sigma (Sigma M-5655).

RPMI-1640 sin rojo de fenol se adquirió de Sigma (Sigma R-8755).

La línea celular THP-1 (Colección Europea de Cultivo de células) fueron utilizadas como la población de células de leucocitos.

### Protocolo de ensayo

El siguiente procedimiento se utiliza para probar los compuestos de la invención para MCP-1 inducida por la migración de leucocitos:

En primer lugar se prepara la suspensión de células a ser colocada en el compartimiento superior. Las células THP-1 se sedimentan por centrifugación ( $770 \times g$ ; 4 minutos) y se lavan con solución salina equilibrada de Gey con BSA 1mg/ml (GBSS + BSA). Este lavado se repite, y las células se dejan sedimentar antes de ser re-suspendidas en un pequeño volumen de GBSS + BSA para contarlas utilizando, por ejemplo, un hemocitómetro estándar.

El volumen de GBSS + BSA se ajusta entonces en función del número de células presentes para que las células estén en la densidad final de  $4,45 \times 10^6$  células por ml de GBSS + BSA. Esto asegura que hay 100.000 células THP-1 en cada 25  $\mu$ l de la solución que se coloca en la cámara superior de la placa.

Para probar un compuesto único por su capacidad para inhibir MCP-1 inducida por la migración, es necesario preparar dos lotes de células. La suspensión de células THP-1 en  $4,45 \times 10^6$  células / ml se divide en dos muestras. A una muestra se añade el inhibidor de ensayo a una concentración final adecuada, en un vehículo apropiado (por ejemplo, 1  $\mu$ M en no más de 1% de DMSO). Para la segunda muestra un volumen igual de GBSS + BSA más un vehículo que sea apropiado (por ejemplo, no más de 1% de DMSO) se añade para actuar como un control.

A continuación se prepara la solución quimioatrayente para ser colocado en el compartimiento inferior. MCP-1 se diluye en GBSS + BSA para dar una concentración final de 25 ng/ml. Este se divide en dos muestras, tal como para la suspensión de células. Para una de las muestras, el compuesto de ensayo se añade a la misma concentración final como se añadió a la suspensión celular, mientras que a la otra muestra se agrega un volumen igual de GBSS + BSA más un vehículo que sea apropiado (por ejemplo, no más de 1% de DMSO).

Tenga en cuenta que el volumen de líquido que necesita ser añadida para hacer la adición del compuesto de ensayo debe ser considerado, al establecer la concentración final de MCP-1 en la solución del compartimiento inferior y la concentración final de células en el compartimiento superior.

Una vez que las soluciones quimioatrayentes para los pocillos inferiores y las soluciones de células para las cámaras superiores se han preparado, la cámara de la migración se debe ensamblar. Colocar 29  $\mu$ l de la solución quimioatrayente apropiada en el pocillo inferior de la cámara. Los ensayos deben realizarse por lo menos con determinaciones por triplicado de cada condición. Una vez que todas las cámaras inferiores han sido llenadas, se aplica la membrana Prous a la cámara de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Por último, se aplican 25  $\mu$ l de la solución celular apropiadas para cada cámara superior. Una tapa de plástico se coloca sobre la totalidad del aparato para evitar la evaporación.

La cámara montada es incubada a 37 °C, con 5% de CO<sub>2</sub>, durante 2 horas. Una suspensión de células en GBSS + BSA también se incuba bajo condiciones idénticas en un tubo: estas células se utilizan para construir una curva estándar para determinar el número de células que han migrado a la cámara inferior bajo cada condición.

Al final de la incubación, la suspensión de células se retira del líquido suavemente desde la cámara superior, y 20  $\mu$ l de 20 mM EDTA helado en PBS se añade a la cámara superior, y el aparato se incuba a 4 °C durante 15 minutos. Este procedimiento hace que las células se adhieran a la cara inferior de la membrana a caer en la cámara inferior.

Después de esta incubación, el filtro es cuidadosamente lavado con GBSS + BSA para eliminar por lavado el EDTA, y luego el filtro se retira.

El número de células que migraron a la cámara inferior bajo cada condición, entonces se puede determinar mediante distintos métodos, incluyendo el recuento directo, etiquetado con marcadores fluorescentes o radiactivos o mediante el uso de un colorante vital. Típicamente, utilizamos el colorante vital

MTT. 3  $\mu$ l de solución madre de MTT se añadieron a cada pocillo, y después la placa se incubó a 37 °C durante 1-2 horas, tiempo durante el cual las enzimas deshidrogenasa dentro de las células convierten el MTT soluble a un producto insoluble azul de formazán que puede ser cuantificado espectrofotométricamente.

Al mismo tiempo, se realiza una curva estándar de 8 puntos. Comenzando con el número de células añadidas a cada cámara superior (100.000) y bajando en diluciones seriadas dobles en GBSS + BSA, las células se añaden a una placa en 25  $\mu$ l, con 3  $\mu$ l de solución madre de MTT. La placa de curva estándar se incubó a lo largo de la placa de migración.

Al final de esta incubación, el líquido se retira cuidadosamente de las cámaras inferiores, teniendo cuidado de no alterar el producto de formazán precipitado. Después de dejar secar al aire brevemente, 20  $\mu$ l de DMSO se añade a cada cámara inferior para solubilizar el colorante azul, y la absorbancia a 595 nm se determina usando un lector de placas de 96 pocillos. La absorbancia de cada pocillo se interpola en la curva estándar para calcular el número de células en cada cámara inferior.

La migración estimulada de MCP-1 se determina restando el número promedio de células que alcanzaron el compartimiento inferior en pocillos donde no se agregó MCP-1, respecto del número promedio de células que alcanzaron el compartimiento inferior donde MCP-1 estaba presente en una concentración de 25ng/ml .

El impacto de la sustancia de ensayo se calculó comparando la migración inducida de MCP-1 por la que se produjo en presencia o ausencia de diversas concentraciones de la sustancia de ensayo. Típicamente, la inhibición de la migración se expresa como un porcentaje del total de MCP-1 inducida por la migración que fue bloqueada por la presencia del compuesto. Para la mayoría de los compuestos, un gráfico de dosis-respuesta se construye mediante la determinación de la inhibición de MCP-1 inducida por la migración que se produce en un intervalo de concentraciones de compuestos diferentes

(normalmente de 1 nM a 1  $\mu$ M o superior en el caso de los compuestos poco activos). La actividad inhibidora de cada compuesto se expresa como la concentración de compuesto requerida para reducir la migración inducida de MCP-1 en un 50% (la concentración ED<sub>50</sub>).

## Resultados

Los compuestos de los ejemplos de referencia 1 a 14, se ensayaron y se demostró que tuvieron una ED<sub>50</sub> de 100 nM o menos en esta prueba.

### B. Ensayo *in vivo*

La eficacia anti-inflamatoria de un compuesto ejemplar de acuerdo con la presente invención se ensayó utilizando el modelo sub-letal de endotoxemia murino. Este modelo ha sido ampliamente utilizado para demostrar el efecto anti-inflamatorio de los compuestos *in vivo* -Fox y col., 2009, J Med Chem. 52 (11): 3591-3595.

Brevemente, el método es como sigue: Ratones hembras CD1 (28-30g, ~7 semanas de edad) fueron dosificadas con su tratamiento respectivo en CMC 1% estéril filtrada, por sonda oral en un volumen de dosis de 10ml/kg una hora previo a un desafío de endotoxina (LPS). La endotoxina se inyectó por vía intraperitoneal conteniendo 675.000 unidades de endotoxina de LPS (cepa E. coli 0111: B4 (Código L4130)) en PBS libre de endotoxina. Los ratones se dejaron durante dos horas y luego extrajo la sangre bajo anestesia terminal y muestras de sangre fueron tomadas. El suero se preparó a partir de este sangrado terminal y se tomaron alícuotas que se almacenaron a -20 °C. Niveles séricos de TNF- $\alpha$  se midieron por ELISA según las instrucciones de los fabricantes (Sistemas R y D).

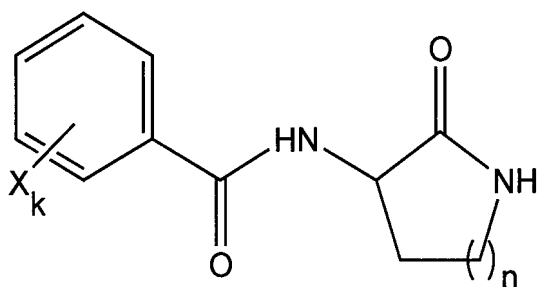
Ocho animales se trataron en cada grupo, en donde los datos para el animal con el mayor y el menor nivel de TNF- $\alpha$  de cada grupo fueron eliminados, y se reportaron la media y el error estándar para los otros seis animales. Los datos de los animales no tratados fueron tomados de un experimento de control histórico.

Una sola dosis de (S)-4-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida (también conocido como (S) -3-(4'-fluorobenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona; véase el Ejemplo 3 de arriba) administrada por sonda oral, inhibió los niveles de endotoxina estimulada TNF-  $\alpha$  a niveles de 50% (véase la figura 2, columna B).

Este experimento demuestra que los compuestos según la invención tienen actividad anti-inflamatoria in vivo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio CARACTERIZADO porque posee la estructura:



(I)

donde

$n$  es un número entero de 1 a 4;

$k$  es un número entero de 0 a 5, que representa el número de grupos sustituyentes C2, C3, C4, C5 y/o C6 del anillo bencílico; y

$X$  son grupos lineales o ramificados, sustituyendo el anillo bencílico seleccionado independientemente de cualquiera de los grupos que consisten en: alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, carboxi y halógeno;

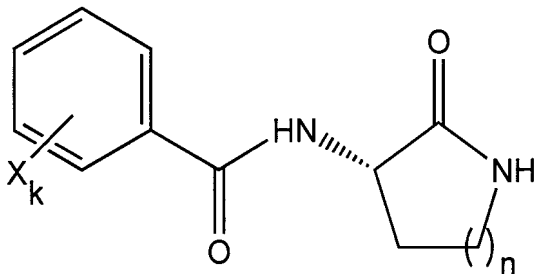
con la salvedad que:

cuando en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C4 no está sustituido o está sustituido con un hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, o un grupo halógeno, entonces, C3 está sustituido con un grupo halógeno; y

cuando en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C3 no está sustituido o está sustituido con un grupo alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, grupo aminoalquilo, aminodialquilo o carboxi, entonces,

C4 está sustituido con uno cualquiera de los grupos que consisten en: alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidroxialquilo, y el grupo carboxi.

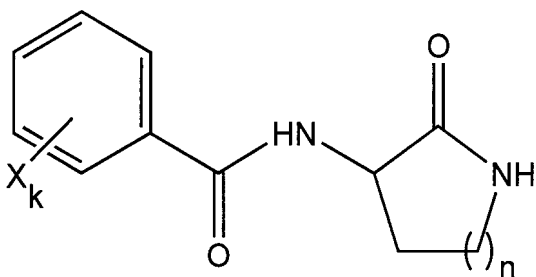
2. Un compuesto de fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio CARACTERIZADO porque posee la estructura:



(I')

en la que n, k y X se definen como en la reivindicación 1.

3. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio:



(I)

donde

n es un número entero de 1 a 4;

k es un número entero de 0 a 5, que representa el número de grupos sustituyentes C2, C3, C4, C5 y/o C6 del anillo bencílico; y

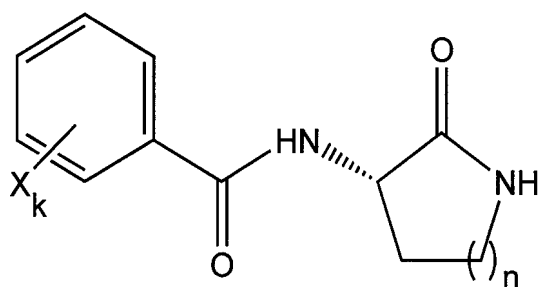
X son grupos lineales o ramificados, sustituyendo el anillo bencílico seleccionados independientemente de cualquiera de los grupos que consisten en: alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, carboxi y halógeno;

con la salvedad que:

cuando en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C4 no está sustituido o está sustituido con un hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, o un grupo halógeno, entonces, C3 está sustituido con un grupo halógeno; y

cuando en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C3 no está sustituido o está sustituido con un grupo alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, grupo aminoalquilo, aminodialquilo o carboxi, entonces, C4 está sustituido con uno cualquiera de los grupos que consisten en: alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidroxialquilo y grupo carboxi.

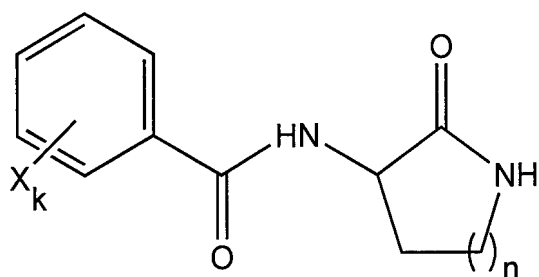
4. Uso de un compuesto de fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio:



(I')

en la que n, k y X se definen como en la reivindicación 3.

5. Un compuesto CARACTERIZADO porque posee la fórmula general (I):



(I)

donde

n es un número entero de 1 a 4;

k es un número entero de 1 a 5, que representa el número de grupos sustituyentes C2, C3, C4, C5 y/o C6 del anillo bencílico;

cuando n es 1 o 2, X son grupos lineales o ramificados seleccionados independientemente de cualquiera de los grupos que consisten en: alquilo C7 o superior, haloalquilo con un grupo alquilo C7 o superior, hidroxialquilo con un grupo alquilo C7 o superior, alcoxi C7 o superior, aminoalquilo con un grupo alquilo C4 o superior, aminodialquilo con dos grupos alquilos C4 o superior, carboxi;

cuando n es 3 o 4, X son grupos lineales o ramificados seleccionados independientemente de cualquiera de los grupos que consisten en: alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, carboxi y halógeno;

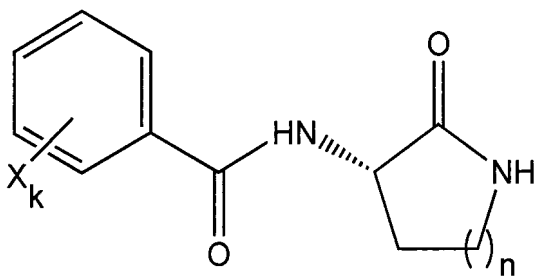
con la salvedad que:

cuando n es 3 o 4 y en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C4 no está sustituido o está sustituido con un hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo, o un grupo halógeno, entonces, C3 está sustituido con un grupo halógeno ;

cuando n es 3 o 4 y en el anillo bencílico C2, C5 y C6 están no sustituidos, y C3 no está sustituido o está sustituido con un grupo alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, aminodialquilo o carboxi,

entonces C4 está sustituido con uno cualquiera de los grupos que consisten en: alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidroxialquilo, y el grupo carboxi; y cuando  $n = 3$ , X es distinto de 4'-metoxi, 3'-trifluorometil, o 3', 4', 5'-trimetoxi, con la condición de que el compuesto no es del grupo que consiste de: 3-(3'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(4'-metilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(2'-aminobenzoilamino)-caprolactama, 3-(3',4'-dimetoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(3',5'-di-ter-butyl-4'-hidroxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(2',4'-dimetoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(3'-metoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(4'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(2',3',4'-trimetoxibenzoilamino)-caprolactama, 3-(2',6'-difluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(2'-fluorometilbenzoilamino)-caprolactama, 3-(2'-amino-3'-hidroxi-4'-metilbenzoilamino)-caprolactama, y 3-(3', 5'-dimetilbenzoilamino)-caprolactama.

6. Un compuesto CARACTERIZADO porque posee la fórmula (I'):



(I')

en la que n, k y X se definen como en cualquiera de la reivindicaciones 1 ó 5, con la condición de que el compuesto no es ninguno del grupo que consiste en: (S)-3-(4'-metoxibenzoilamino)-caprolactama, (S)-3-(4'-metilbenzoilamino)-caprolactama, (S)-3-(3'-trifluorometilbenzoilamino)-caprolactama, (S)-3-(2'-carboxibenzoilo-amino)-caprolactama, y (S)-3-(3', 4', 5'-trimetoxibenzoilamino)-caprolactama.

7. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende, como ingrediente activo, un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto, uso o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque  $n = 2$ .

9. El compuesto, uso o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque  $n = 3$ .

10. El compuesto, uso o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque X es haloalquilo, por ejemplo trifluorometilo.

11. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, o el uso según las reivindicaciones 3 o 4, CARACTERIZADO porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-3-(4'-metilbenzoilamino)-caprolactama, y

(S)-3-(3',5'-dimetilbenzoilamino)-caprolactama,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 6, o el uso según las reivindicaciones 3 ó 4, CARACTERIZADO porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-3-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,

(S)-2-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
(S)-4-fluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
(S)-N-(2-oxopiperidin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida,  
(S)-N-(2-oxopiperidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,  
(S)-N-(2-oxopiperidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida,  
(S) -2,3-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
(S) -2,4-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
(S) -2,5-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
(S) -2,6-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
(S) -3,4-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
(S) -3,5-difluoro-N-(2-oxopiperidin-3-il)benzamida,  
(S) -3-(3'-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona,  
(S) -3-(4'-Etilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
(S) -3-(4'-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
(S) -3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona, y  
(S) -3-(4'-Hexilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**13.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 ó 6, o el uso según las reivindicaciones 3 ó 4, CARACTERIZADO porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-3-(4'-Etilbenzoilamino)-azepan-2-ona,  
(S)-3-(4'-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona,

(S)-3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-azepan-2-ona,  
(S)-3-(4'-Hexilbenzoilamino)-azepan-2-ona,  
(S)-3-(4'-Octilbenzoilamino)-azepan-2-ona, y  
(S)-3-(4'-Octilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**14.** El compuesto según la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(R)-3-(4'-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
(R)-3-(4'-ter-butilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona, y  
(R)-3-(4'-Hexilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona,  
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**15.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 5, o el uso según la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque el compuesto es (R)-3-(4'-Octilbenzoilamino)-tetrahidropiridin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**16.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, CARACTERIZADO porque el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo formado por enfermedades autoinmunes, asma, artritis reumatoide, una enfermedad caracterizada por una elevación del nivel TNF- $\alpha$ , psoriasis, alergias, esclerosis múltiple, fibrosis (incluyendo nefropatía diabética), y formación de adherencias.

**17.** El compuesto o el uso según la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque el trastorno inflamatorio es la formación de adherencias.

**18.** El compuesto o el uso según la reivindicación 16 o la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque el compuesto se administra localmente.

**19.** Un método de tratamiento, mejora o profilaxis de los síntomas de una enfermedad inflamatoria (incluyendo una reacción inflamatoria adversa a cualquier agente) CARACTERIZADO porque se administra a un paciente una cantidad anti-inflamatoria de un compuesto, composición farmacéutica o medicamento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

**20.** Una biblioteca CARACTERIZADO porque consiste en todos los elementos que tienen estructuras según la fórmula (I) o (I') como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y por lo tanto, todos los cuales tienen actividad anti-inflamatoria, útiles para la selección de compuestos con propiedades novedosas o mejoradas en un ensayo particular de actividad anti-inflamatoria.

## RESUMEN

### **Agentes anti-inflamatorios**

Se describen aquí los métodos para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias usando compuestos de 3-aminolactama y los análogos de sulfonamida de los mismos, cada uno con "grupos de cola" aromáticos. Los compuestos definidos por las fórmulas (I) y (I'), y los usos médicos de los compuestos, se describen en la presente memoria.

1/4

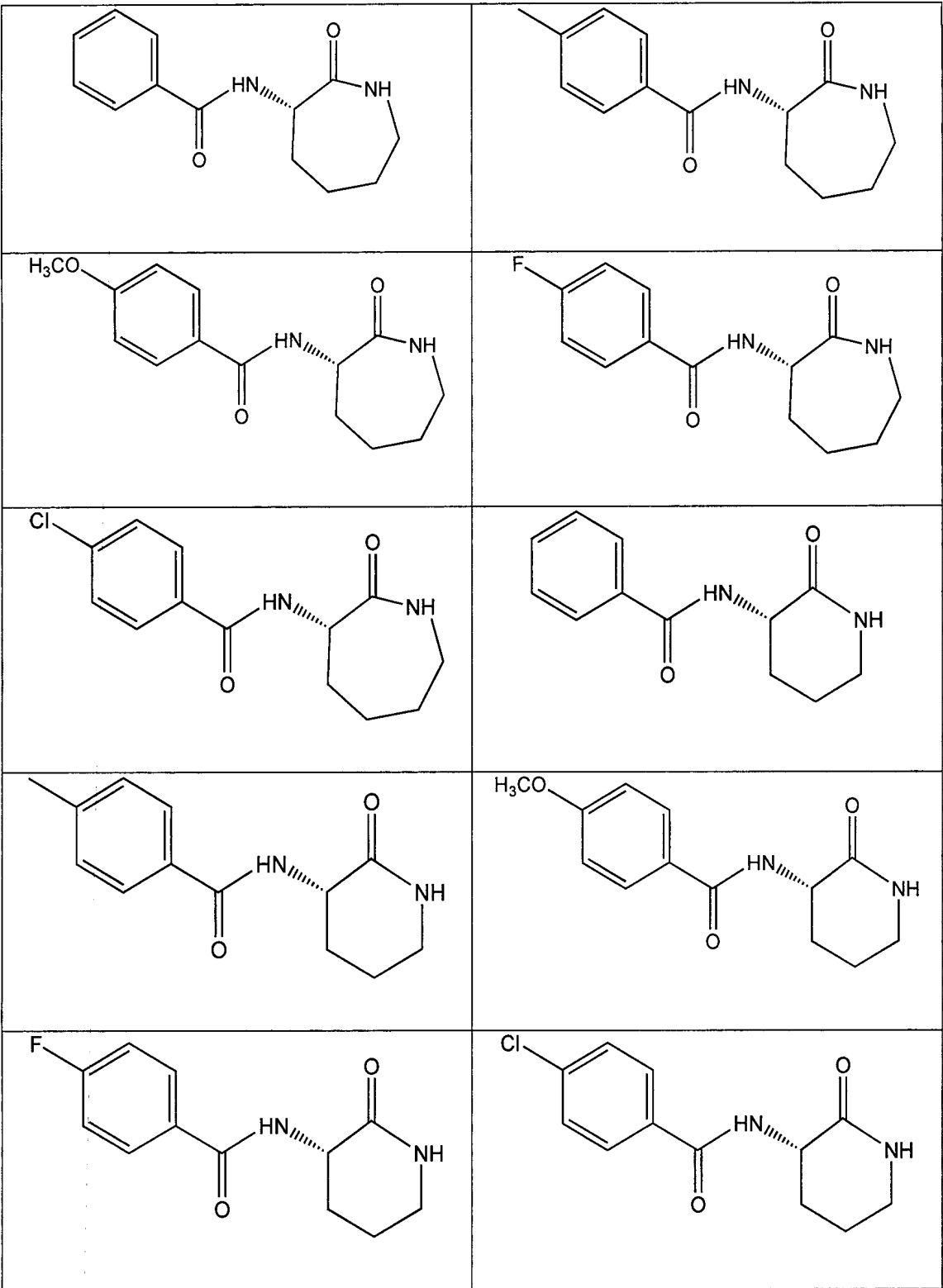


Figura 1

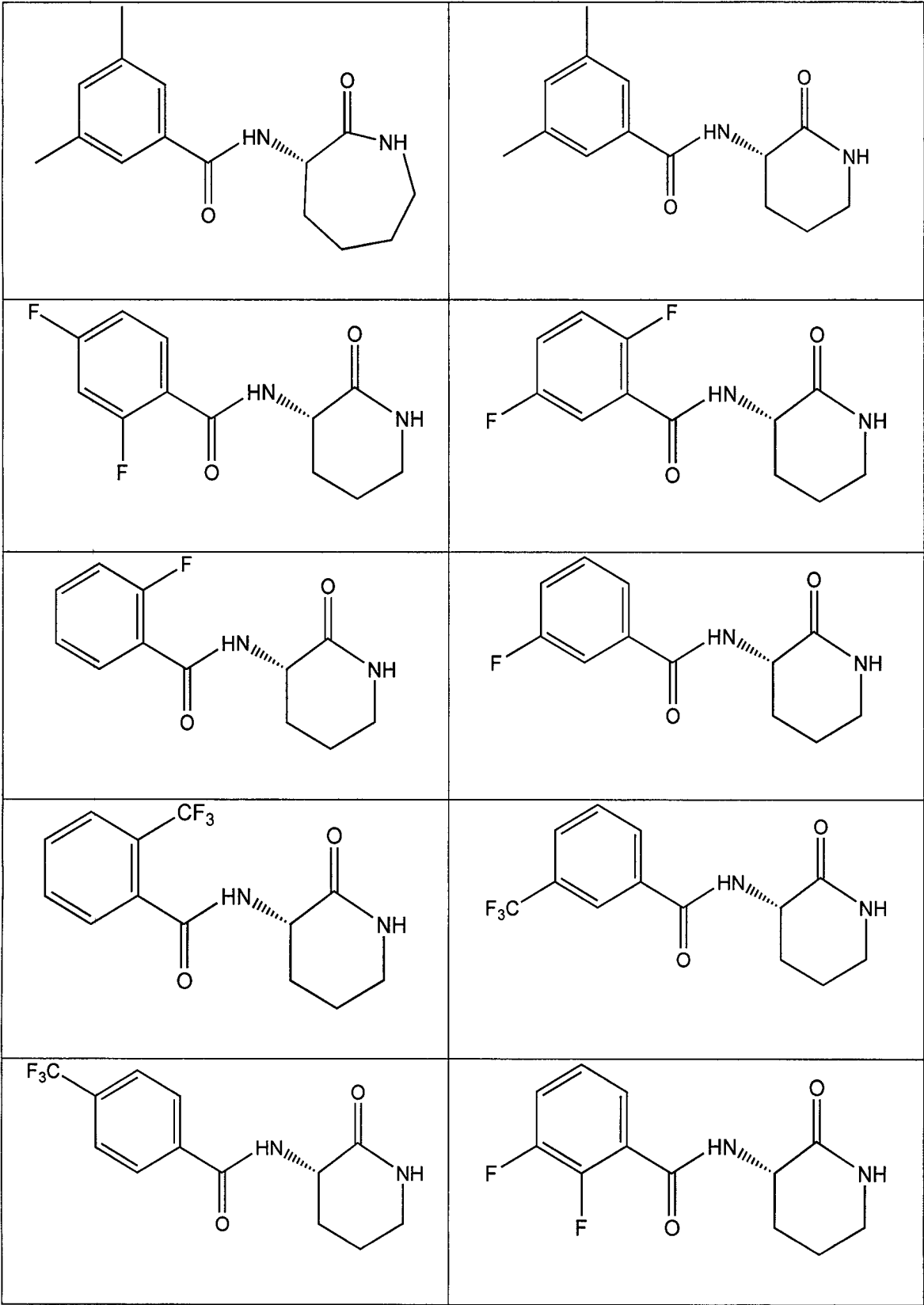


Figura 1 (continuación)

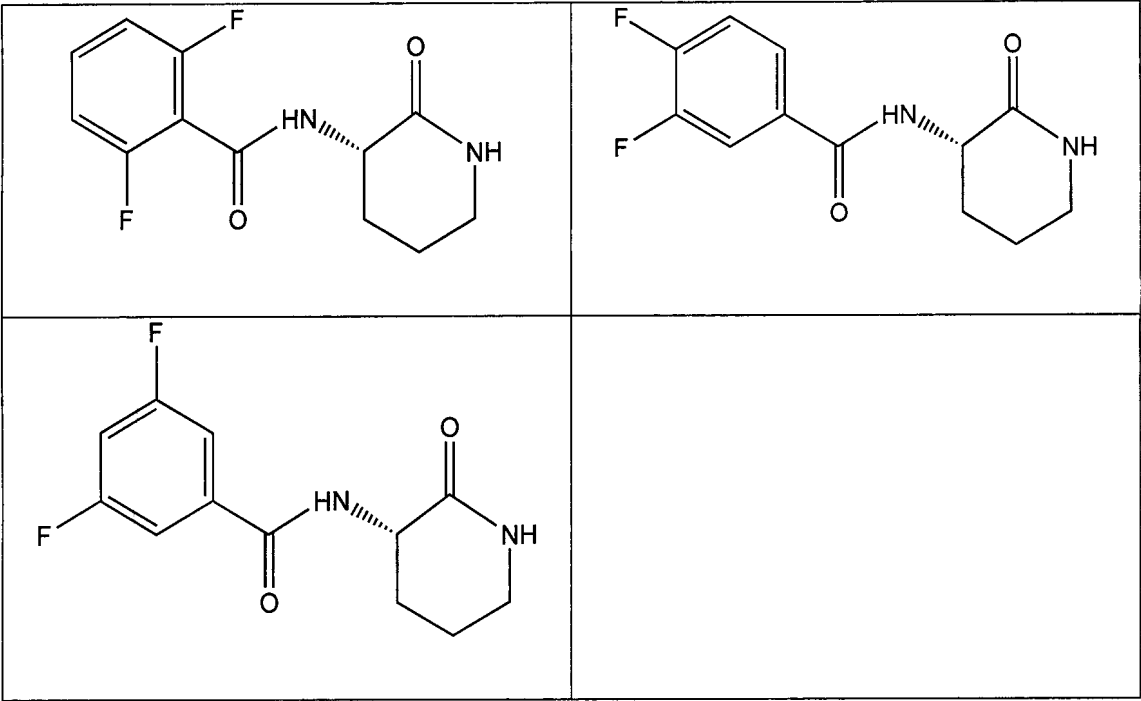


Figura 1 (continuación)

4/4

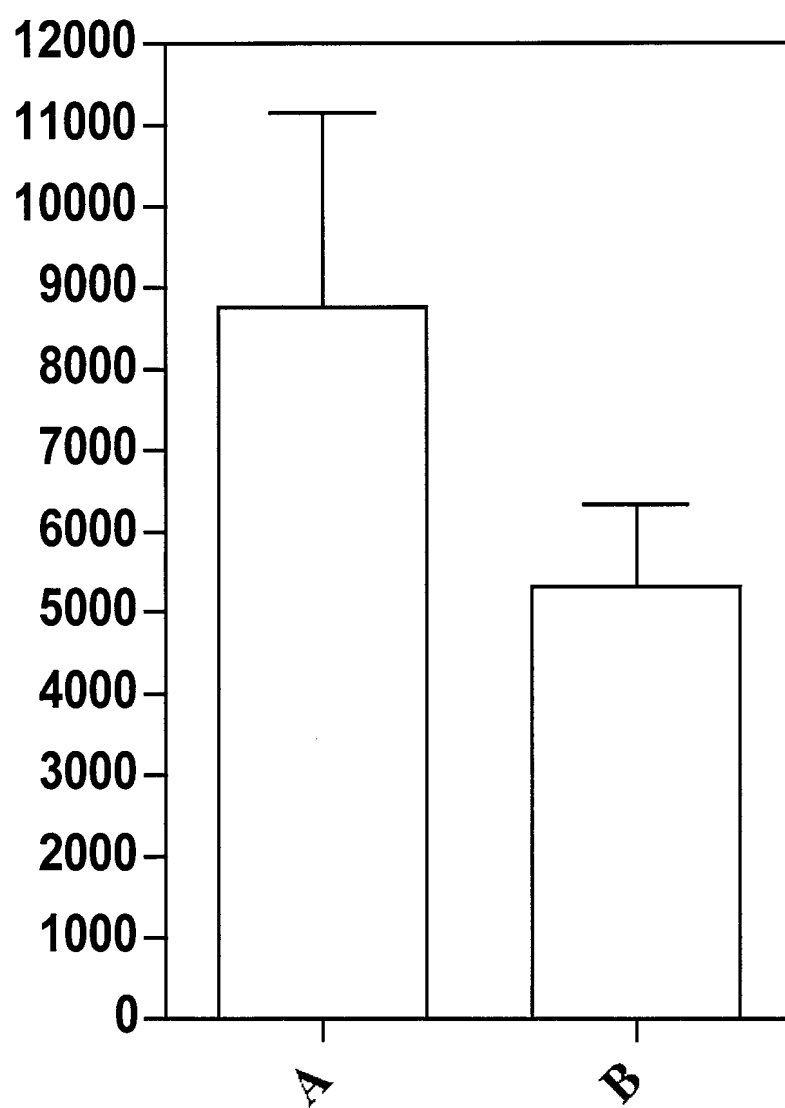


Figura 2

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ROBERTS, Michael Austin  
Reddie & Grose LLP  
16 Theobalds Road  
London WC1X 8PL  
ROYAUME-UNI

|                                                                   |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>02 November 2012 (02.11.2012) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                  |
| Applicant's or agent's file reference<br>P/66854.WO01             |                                                                         |
| International application No.<br>PCT/GB2011/000863                | International filing date (day/month/year)<br>08 June 2011 (08.06.2011) |

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant                      ☐ the inventor                      ☐ the agent                      ☐ the common representative

|                                                                                                                            |                            |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>FUNXIONAL THERAPEUTICS LIMITED<br>Wellington House<br>East Road<br>Cambridge CB1 1BH<br>United Kingdom | State of Nationality<br>GB | State of Residence<br>GB |
|                                                                                                                            | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                                            | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                                            | E-mail address             |                          |

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person                      ☐ the name                      ☐ the address                      ☐ the nationality                      ☐ the residence

|                                                                                                                          |                                                                               |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH<br>Binger Strasse 173<br>55216 Ingelheim am Rhein<br>Germany | State of Nationality<br>DE                                                    | State of Residence<br>DE |
|                                                                                                                          | Telephone No.                                                                 |                          |
|                                                                                                                          | Facsimile No.                                                                 |                          |
|                                                                                                                          | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                          |

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

|                                                                                |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> the receiving Office                                  | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                 | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned       |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                     |
|                                                                                | <input type="checkbox"/> other:                                            |

|                                                                                               |                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Blanc Veronique<br>e-mail pt04.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 04 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Facsimile No. +41 22 338 82 70

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

  
RICARDO MOSQUERA MESA  
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



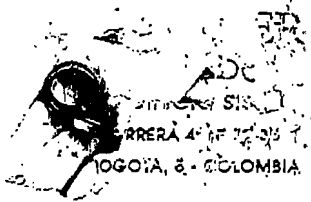
|                         |                   |                           |
|-------------------------|-------------------|---------------------------|
| Derechos para la Nación | US \$             | 6.-                       |
| Fondo Rotatorio         | US \$             | 100.-                     |
| Tasa consular           | US \$ 1 x DM 1,60 | = DM 169.60 <b>PAGADO</b> |



MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
BOGOTÁ

HA SE ASOME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
1400 ENE -11 A 11:44  
DEPTO DE LOCALIZACIONES  
ANTAL DE BOGOTÁ D.C.

1-045133 ACED



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND  
POWER OF ATTORNEY

9255  
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)  
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,  
GERMANY

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GMBH

in/en ppq. ppq. *Huber*  
Dr. Dieter Laudien *Laudien* Dr. Gerhard Huber  
Signature Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen, .

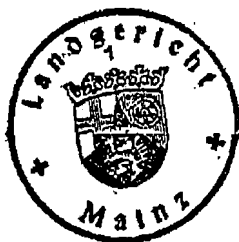
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

*[Signature]*  
Notariatsverweser  
anstelle des Notars  
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~siegels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig  
Der Präsident des Landgerichts



*[Signature]*  
(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

Kostenberechnung:  
Gebühr für Legalisation  
(Wert: DM 5.000.-)  
JV KostO. v. 26.7.1957  
BGBl. I S. 861

Amtsinspektor

por el pres  
CONZALO  
31929, y LU.  
en la Carrera  
lo dispuesto  
Comercio, el  
suplentes, en s  
todos los asun.  
recibir notifica  
extrajudiciales. E  
principal en cas  
definitivo de aq  
segundo represent  
al tercero al si  
principal, o el prime  
clararán su inte  
ante declaración.  
Colombia, o por Nota  
el certificado respu  
tivamente, el sigu.  
ia o impediment  
o o segundo sup  
ntación, en su o  
dola por el solo  
el ejercicio de  
tercer suplente es

confiero (conferim  
para obtener  
industrial y contri  
zo (amos) a los c  
nten ante cuales  
jurisdicción, espe  
contencioso-adm.  
de arbitramento, e  
tos: a) Obtención  
lidad, y diseños  
ra, colectivas, del  
mbres comercial  
inaciones de orige  
o domicilio, cas  
de uso de esos de  
protección del co  
lación administrai  
concesión de l.  
industriales, y  
istrativos o conte  
derechos; accio  
promuevan. Y pá  
ados, puedan sus  
tir los hechos de  
ur, y ratificar los

Given and

in/en

er Laudien  
Signature

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

-----

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos  
noventa y cinco

91  
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización  
(Valor:DM 5.000,-)  
JVKostO del 26 de julio 1957  
Gacetas Oficial I Pag. 861  
DM 20,--  
Mainz, 13 de diciembre de 1995  
Fdo.: firma ilegible  
Inspector

-----  
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el  
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 189 de 18 de  
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores  
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.  
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--  
-----

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los  
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE BERNARDO  
INTERPRETE Y TRADUCTORA

*[Firma manuscrita]*  
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SNTAFE  
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

*[Handwritten signature]*

C. C. \_\_\_\_\_  
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)  
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SNTAFE DE BOGOTA S.C.



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE NEGOCIACIONES  
SNTAFE DE BOGOTA S.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*[Handwritten signature]*  
801911  
CUYA FIRMA AUTORIZA  
DOCUMENTOS QUE SE EMITEN  
LAS FUNCIONES DE LOS

92

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

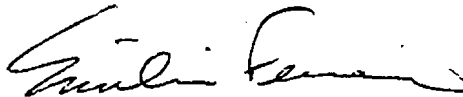
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL  
Bogotá, D.C.  
Ante el **03 NOV 2009**  
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE  
BOGOTA D.C.  
Compareció (eron) *Amirio FLORES*  
*Rosa Clemencia GÓMEZ*  
*Y el*  
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.  
*C.C. 4.580.137-1*  
*C.C. 3.545.137-1*  
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)  
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y  
que el contenido del mismo es cierto.  
En constancia se firma esta diligencia.

*Emilio G...  
Rosa Clemencia GÓMEZ*



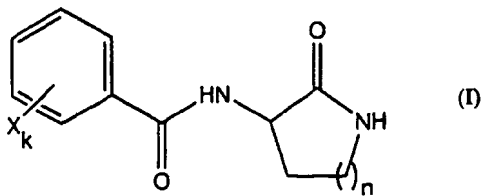
|                                                                                                 |                 |                                          |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|---------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO                                                        |                 |                                          |                           |
| Industria y Comercio<br>SUPERINTENDENCIA                                                        |                 | No. 13 - 000260                          |                           |
|                                                                                                 |                 | Bogotá D.C., Enero 02 de 2013 - 17:16:13 |                           |
| RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS                                                                 |                 | NI 860.041.367                           |                           |
| ***                                                                                             |                 |                                          |                           |
| TIPO PAGO                                                                                       | BANCO           | FECHA PAGO                               | VR PAGO                   |
| CONSIGNACION                                                                                    | BANCO DE BOGOTA | 02/01/2012                               | 24.198.000.00             |
| ***                                                                                             |                 |                                          |                           |
| CANT                                                                                            | RENTISTICO      | CONCEPTO                                 | VR LUNDITARIO VR CONCEPTO |
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES                                                                       |                 | 12 PAX                                   | 500.000.00 500.000.00     |
|                                                                                                 |                 | S500.000.00                              |                           |
| SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE                                                    |                 |                                          |                           |
| Responsable:  |                 |                                          |                           |
| *****                                                                                           |                 |                                          |                           |
| Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.                                                       |                 |                                          |                           |
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO                                                        |                 |                                          |                           |
|             |                 |                                          |                           |
| No. 13-002648- -00000-0000                                                                      |                 |                                          |                           |
| Fecha: 2013-01-08 16:21:03                                                                      |                 | Dep. 2020 DIR.NUEVASCR                   |                           |
| Tra. 11 PATENTE IYII                                                                            |                 | Eve: 378 FASENACIONALI                   |                           |
| Act. 411 PRESENTACION                                                                           |                 | Folios: 95                               |                           |
| COLO: 19856-841-002-3                                                                           |                 |                                          |                           |
| Sede Central                                                                                    |                 |                                          |                           |
| D.C.- Colombia                                                                                  |                 |                                          |                           |
| Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co                                                     |                 |                                          |                           |
| Línea: 018070-910165 Call Center: (571) 6513240                                                 |                 |                                          |                           |
| Enero 2 de 2013 - 17:16:23                                                                      |                 |                                          |                           |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div><b>Industria y Comercio</b><br/>SUPERINTENDENCIA</div> <div><b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br/><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br/>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br/>SOLICITUD FASE NACIONAL PCT</div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (21) N° de solicitud:<br><br>22) Fecha de solicitud:<br><br>(30) Prioridad    (31) <b>Prioridad</b> (32) <b>Fecha</b> (33) <b>País</b><br>1009603.0                                           2010/06/08                                           GB                                                          | (51) Int Cl:                                           C07D 211/056<br><br>(71) Solicitante(s)                                           CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED y<br>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL<br>GMBH<br><br>(72) Inventor(es)                                           DAVID JOHN GRAINGER<br>DAVID JOHN FOX<br><br>(74) Apoderado:                                           LUZ CLEMENCIA DE PAEZ |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional:    2013/01/08<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud:    2011/06/08<br>No. de solicitud PCT/GB2011/000863                                                                                              | (87) Publicación internacional<br>Fecha:                                           2011/12/015<br>N° publicación:                                           WO 2011/154696 A1                                                                                                                                                                                                                                         |
| (54) Título:                                           AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Resumen:

Se describen aquí los métodos para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias usando compuestos de 3-aminolactama y los análogos de sulfonamida de los mismos, cada uno con "grupos de cola" aromáticos. Los compuestos definidos por las fórmulas (I) y (I'), y los usos médicos de los compuestos, se describen en la presente memoria.





No. 13-002648-00000-0000

Fecha: 2013-01-08 16:21:03  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 95

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DI

☐  
☐  
☐  
☐  
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒  
☒  
☒  
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐  
☐  
☐  
☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐  
☐  
☐  
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐