

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

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
CARLOS OLARTE  
office@olartemoure.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 09-008866- -00005-0000**

Fecha: 2012-09-25 16:30:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 10

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| ASUNTO | Radicación | 09 – 8866 |
|        | Trámite    | 011       |
|        | Evento     | 378       |
|        | Actuación  | 519       |
|        | Oficio     |           |
|        | Folios     | 10        |

**E- - 17237**

|                                                             |                                                            |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Patente de Invención <input checked="" type="checkbox"/>    | Patente de Modelo de Utilidad                              |
| Vía Nacional                                                |                                                            |
| Vía PCT (Fase Nacional) <input checked="" type="checkbox"/> | Capítulo I <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo II |

No. Solicitud Internacional: PCT/US2007014958  
Fecha de Presentación Internacional: Junio 27 de 2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

### 1. Documentos estudiados

|                  |                  |                            |
|------------------|------------------|----------------------------|
| Descripción:     | Folios 213 a 418 | Enero 30 de 2009           |
| Reivindicaciones | Folios 419 a 460 | Enero 30 de 2009           |
| Oposiciones      | Folios 531 a 540 | Lafrancol Julio 19 de 2010 |
| Prioridad:       | US 60817.753     | Junio 30 de 2006           |

### 2. Análisis de la Prioridad

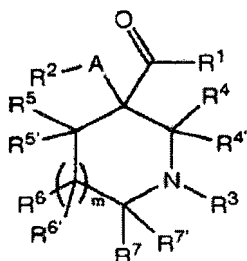
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

### 3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Piperidinas sustituidas que aumentan la actividad e P53 y su uso"

El problema planteado en esta solicitud consiste en obtención de compuestos con actividad moduladora de factor P53 y aumentar su actividad para la profilaxis y tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables de piperidinas con actividad moduladora de P53 para el manejo de enfermedades de proliferación celular inadecuada



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/496; A61K31/506; A61P35/00; C07D401/06; C07D401/14; C07D409/14.

4. Excepción a la patentabilidad (Art 20 D486, literal d)

El objeto de la reivindicaciones 45 a 57, 60 y 61 no es patentable de acuerdo con el artículo citado.

5. De la Solicitud de Patente

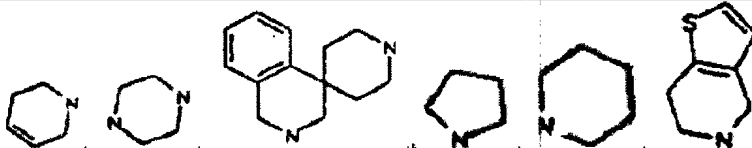
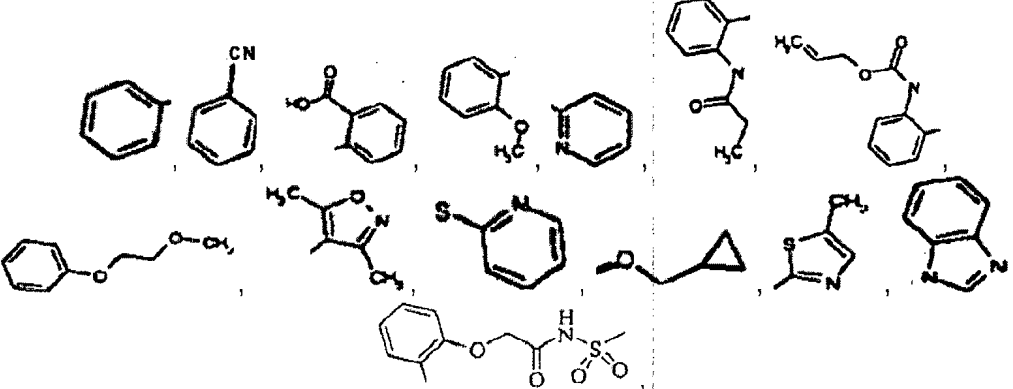
Título

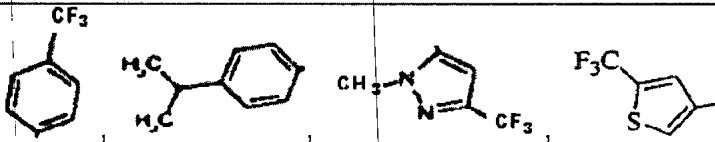
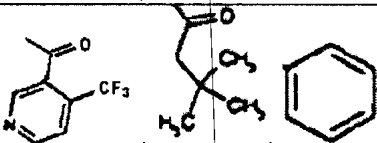
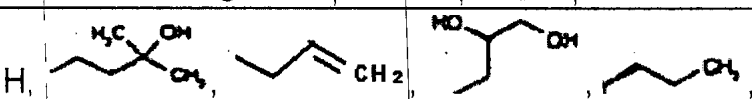
El título de la solicitud se considera muy general, ya que dentro de este se pueden incluir muchos compuestos donde la piperidina es el núcleo central. Se sugiere corregir el titulo de esta invención, de tal manera que describa detalladamente el conjunto de compuestos que realmente son objeto de esta invención.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio en general no es conciso porque tiene demasiadas reivindicaciones dependientes y en cada una de estas se consideran muchas posibilidades de sustitución. Se solicita reducir el numero de reivindicaciones dependientes donde se reclamen para esta solicitud las condiciones que de verdad representen beneficio patentario para esta invención.

Las reivindicaciones 1, 2, 8 y 9 no son concisas debido a que al definir todos los posibles sustituyentes para los compuestos de las formulas I y II se emplean expresiones muy generales tales como "heterociclo", "heteroarilo", "heterociclenilo", "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "alcoxialquilo", "alcoxialquenilo", "trihaloalquilo", "alquilo", "alquenilo" "alquinilo", "cicloalquilo", "cicloalquilalquilo", todos los anteriores S, sistituidos, O sistituidos, CO, sustituidos, espirociclosistituidos y muchas mas generalidades estructurales y funcionales que se mencionan dentro de estas reivindicaciones, lo cual genera una altísima complejidad para los compuestos a reclamar en esta invención y por lo tanto, no se puede fijar un alcance certero de lo que en verdad se desea proteger para esta invención. Se sugiere limitar la solicitud a una generalización mucho mas razonable, de tal manera que en esta solicitud de invención se protejan los compuestos de real y verdadero interés para el inventor. Se sugiere realizar dichas limitaciones para todos los sustituyentes de acuerdo a los compuestos soportados dentro del capítulo descriptivo, como se muestra en la siguiente tabla:

| Sustituyente   | Soportado en la descripción                                                          |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A              | O                                                                                    |
| R <sup>1</sup> |  |
| Z              |  |

|                |                                                                                    |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| R <sup>2</sup> |  |
| R <sup>3</sup> |  |
| R <sup>4</sup> |  |
| R <sup>5</sup> | H, CH <sub>3</sub> ,                                                               |
| R <sup>6</sup> | H, CH <sub>3</sub> ,                                                               |

Aunque se realiza la limitación a lo descrito en la descripción, aun así resultan muchas posibilidades. Por lo tanto se recomienda limitar la solicitud a un número mucho mas reducido de compuestos que sean considerados como real objetivo por parte del inventor y de verdadera utilidad para la resolución del problema técnico descrito en esta invención

Las reivindicaciones dependientes 12, 15, 29 y 33, aunque son mas limitativas con respecto a las reivindicaciones independientes, pero generan muchas posibilidades de sustitución y generan alta complejidad sin que se genere un alcance certero de lo que desea proteger. Se solicita limitar dichas posibilidades a una generalización más razonable, de acuerdo a lo divulgado en la tabla anterior.

La reivindicación 44 no es concisa porque se mencionan demasiados compuestos ampliamente conocidos dentro del Estado de la Técnica con actividad anticancerígena como posibles agentes para preparar composiciones farmacéuticas con los compuestos de esta invención. Se solicita limitar las posibilidades de combinación con un número mucho mas reducido de moléculas ya conocidas, que sean de real interés para el inventor.

6. Análisis de la Oposición

Argumento de Lafrancol

Afirma el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para composiciones farmacéuticas entre los compuestos de la invención con uno o mas fármacos anticancerígenos ampliamente conocidos dentro del estado de la Técnica, tal cual lo enuncia la reivindicación 44 de esta solicitud.

El oponente argumenta que las composiciones farmacéuticas entre los compuestos propuestos dentro de esta invención derivados de piperidina con fármacos anticancerígenos ya conocidos en el estado de la Técnica para el tratamiento de diversos tipos de cáncer (particularmente Gemcitabina, Cisplatino, Imatinib, Docetaxel y Trastuzumab), son practicas y eventos totalmente conocidos en el sector farmacéutico en Colombia y en otros países y por lo tanto, carecen de Novedad y de Nivel Inventivo.

Como documentos soporte, el opositor adjunta las monografías de la Gemcitabina (The Index Merck, 2006. Página 755), Cisplatino (The Index Merck, 2006. Página 387), Imatinib (The Index Merck, 2006. Página 851), Docetaxel (The Index Merck, 2006. Página 574) y trastauzumab ((The Index Merck, 2006. Página 1646)

Respuesta del examinador Técnico

Se revisa el artículo 15 de la Decisión 486 y este no considera que las combinaciones farmacéuticas no sean patentables, como lo afirma el opositor. Las composiciones farmacéuticas donde se combinen los compuestos derivados de piperidina de esta invención con una o mas moléculas anticancerígenas ya existentes y conocidas en los sectores químico farmacéuticos y ampliamente utilizadas por los especialistas en oncología

alrededor del mundo, como lo enuncia la reivindicación 44 de esta solicitud., no se encuentran divulgados dentro del Estado de la Técnica ni se establece si estas composiciones tengan un efecto técnico inferior, similar o ventajoso con respecto a lo conocido en el Estado de la Técnica.

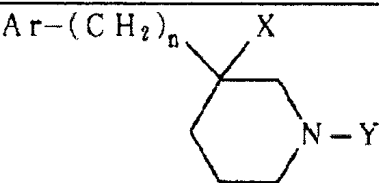
Los documentos presentados en esta Oposición no generan un soporte suficiente para desvirtuar la Novedad o el Nivel Inventivo de estas combinaciones establecidas de acuerdo con la reivindicación 44 de esta solicitud, por lo cual no se considerará dentro del Examen de Patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de solicitud de prioridad: Junio 30 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Item | Documento  | Título                                              | Fecha de Publicación  |
|------|------------|-----------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | JP09249566 | Piperidine-containing chemokine receptor antagonist | Septiembre 22 de 1997 |

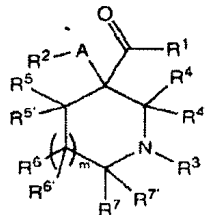
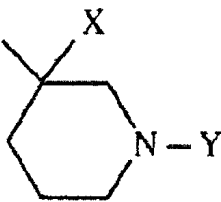
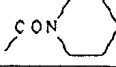
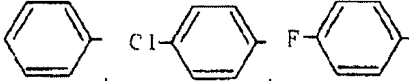
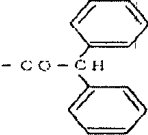
D1: Divulga compuestos derivados de piperidina antagonista de receptor de quimoquinas para tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias.  
[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=JP&NR=9249566A&KC=A&FT=D&ND=&date=19970922&DB=&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=JP&NR=9249566A&KC=A&FT=D&ND=&date=19970922&DB=&locale=en_EP)



8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D 486)

La reivindicación 1 divulga un compuesto de la Formula I o una sal, solvato o éster aceptable donde... (Folios 419 a 431)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Solicitud                                                                                                                                       | D1                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de la Formula I<br><br>m es 1                      | Compuesto de la Formula II<br>$\text{Ar}-(\text{CH}_2)_n$<br> |
| R <sup>1</sup> es heterociclo                                                                                                                   | X es                                                           |
| A es CH <sub>2</sub>                                                                                                                            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> , con n = 1                                                                                                        |
| R <sup>2</sup> es arilo sustituido por halógeno                                                                                                 | Ar es                                                          |
| R <sup>3</sup> es COX donde X es arilalquilo                                                                                                    |                                                                |
| R <sup>4</sup> , R <sup>4'</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>5'</sup> , R <sup>6</sup> , R <sup>6'</sup> , R <sup>7</sup> , R <sup>7'</sup> son H | H en las demás posiciones del anillo de piperidina                                                                                                 |

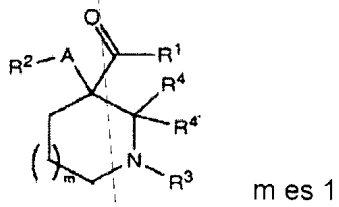
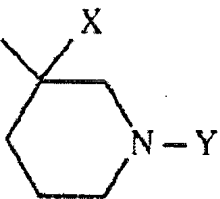
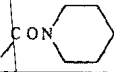
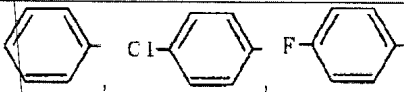
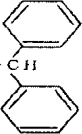
Las características técnicas esenciales de los compuestos de la reivindicación 1, ya habían sido divulgadas en D1 (Página 22, párrafo 47, compuesto 16, Figura 23; página 24, párrafo 54, figura 30 y página 29, párrafo 68, figura 44) donde D1 muestra compuestos derivados de piperidina sustituida como inhibidores de quimoquinas para tratamiento de enfermedades alérgicas o inflamatorias.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Novedad.

Las reivindicaciones 3, 9, 26 a 28, 33, 37, 40 y 42 a 44, dependientes de la reivindicación 1 no mencionan características nuevas adicionales, por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Novedad.

La reivindicación 2 divulga un compuesto de la Formula II o una sal, solvato o éster aceptable donde... (Folios 432 a 437)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Solicitud                                                                                                                 | D1                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de la Formula I<br><br>m es 1 | Compuesto de la Formula II<br>$Ar-(CH_2)_n$<br>                                             |
| R <sup>1</sup> es heterociclo                                                                                             | X es                                                                                         |
| A es CH <sub>2</sub>                                                                                                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> , con n = 1                                                                                                                                     |
| R <sup>2</sup> es arilo sustituido por halógeno                                                                           | Ar es                                                                                       |
| R <sup>3</sup> es COX donde X es arilalquilo                                                                              | <br>Y es  |
| R <sup>4</sup> y R <sup>4'</sup> son H                                                                                    | H en las demás posiciones del anillo de piperidina                                                                                                                              |

Las características técnicas esenciales de los compuestos de la reivindicación 2, ya habían sido divulgadas en D1 (Página 22, párrafo 47, compuesto 16, Figura 23; página 24, párrafo 54, figura 30 y página 29, párrafo 68, figura 44) donde D1 muestra compuestos derivados de piperidina sustituida como inhibidores de quimoquinas para tratamiento de enfermedades alérgicas o inflamatorias.

En consecuencia, la reivindicación 2, de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Novedad.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento  | Reivindicaciones afectadas             | Requisito que afecta |
|------|------------|----------------------------------------|----------------------|
| D1   | JP09249566 | 1 a 3, 9, 26 a 28, 33, 37, 40, 42 a 44 | Novedad              |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

  
**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

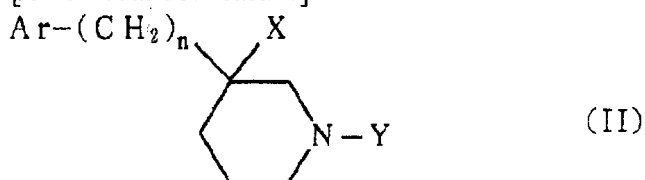
02 OCT. 2012

Elaborado por: Alexander Ramírez Reyes  
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso

*Ort*

through an oxygen atom or an oxygen atom it being replaced by the basis expressed or the amino group which may be replaced, and, And the antagonist (3) of the above-mentioned 1 item description which is the piperidine compound in which the 3rd place is replaced, The antagonist (4) of the above-mentioned dyadic description whose substituent of the 3rd place is a basis denoted by formula-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar (n shows the integer of 1-6 for the annular group with which Ar may be replaced among the formula), A piperidine compound is a formula.

[Chemical formula 4]



(n the integer of 1-6 for the annular group with which Ar may be replaced among the formula) The carboxyl group by which X may be esterified or amidated, Y the basis through the amino group or oxygen atom which may be replaced Hydrogen, The amino group or formula-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(Z)<sub>p</sub> (among a formula) which may be replaced Z shows a hydrogen atom or the annular group which may be replaced, and m shows the integer of 1-4, p shows 1 or 2 and a -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-chain is replaced by the basis through an oxygen atom or an oxygen atom the basis expressed -- being shown -- the antagonist of one above-mentioned description which is compound (II) expressed, and (5). The antagonist (6) of the above-mentioned 4 item description whose annular group in the annular group group which is denoted by Ar, and which may be replaced is an aromatic isocyclic-ring group or an aromatic heterocycle group, The antagonist (7) of the above-mentioned 4 item description whose substituent in the annular group which is denoted by Ar, and which may be replaced is a basis through the basis through a halogen atom and a carbon atom, the basis through an oxygen atom, or a nitrogen atom, The antagonist (8) of the above-mentioned 4 item description whose substituent in the annular group which is denoted by Ar, and which may be replaced is halogen, The antagonist (9) of the above-mentioned 4 item description whose substituent in the amino group which is denoted by X, and which may be replaced is alkyl, acyl, alkoxy carbonyl, an aralkyl, or sulfonyl. The antagonist (10) of the above-mentioned 4 item description whose substituent in the amino group which is denoted by Y, and which may be replaced is alkyl, acyl, an aralkyl, or sulfonyl, The antagonist (11) of the above 1 and 2 whose annular groups in the annular group which is denoted by Z, and by which the substituent may be carried out are isocyclic-ring groups, or 4 item description, The antagonist (12) of the above-mentioned 10 item description whose isocyclic-ring group is an aryl group, -(CH<sub>2</sub>) The antagonist (13) of the above 1 and 2 whose bases of oxo and hydroxy, alkoxy, which may be replaced by m-chain are acyloxies, or 4 item description, The antagonist (14) of the above-mentioned 1 item description whose salt is quaternary ammonium salt, The antagonist (15) of the above-mentioned 1 item description whose chemokine is a CC chemokine, The antagonist (16) of the above-mentioned 14 item description whose CC chemokine is RANTES, The antagonist (17) of the above-mentioned

The mark compound was obtained by the same method as the working example 14, using the compound obtained in working example 13 as a raw material compound.

IR (neat) : 3439, 3032, 2949, 2805, 1733  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ) 300 MHz and  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $J = 13.1$  Hz of 7.34-7.27(m,7H), 7.02(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.66(t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.50, 3.49(each s, 3H), 2.87-2.83(m, 2H), 2.67(d,  $\delta$ : 1H, 2.43 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.52-1.22 (m, 5H).

MS  $m/z$  : (FAB) 458.2 ( $\text{MH}^+$ ).

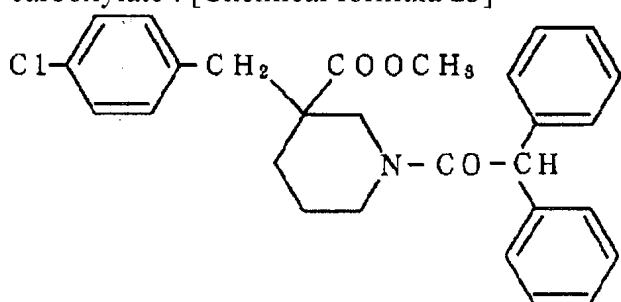
Ultimate analysis value : (as  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Cl}$ ) (%)

Theoretical value: C, 68.19; H, 7.04; N and 3.06 actual measurement: C, 68.07; H, 7.04; N, 3.08.

[0047]

[Work example 16]

Manufacture of methyl 3-(4-chlorobenzyl)-1-(2 and 2-diphenylethyl 1 - oxo) piperidine- 3-carboxylate : [Chemical formula 23]



400 mg of methyl 3-(4-chlorobenzyl) piperidine- 3-carboxylate hydrochlorides obtained by the reference example 6, Diphenylacetyl chloride (670 mg of diphenylacetic acid, 2.3 ml of thionyl chloride, and mixture of 3.0 ml of dichloromethane are condensed and prepared under decompression after reaction by 70 degrees C of bath temperature) and triethylamine 242microl and the mixture of 4.0 ml of dichloromethane are stirred at a room temperature for 1 hour. Add dichloromethane and it washes in order of saturated sodium bicarbonate water, 1N chloride, and water, the partially purified substance (the n-hexane solution of 1% ethyl acetate --) which condensed and obtained the dichloromethane layer under decompression after drying with anhydrous sodium sulfate And diethylether is added to the partially purified substance which could refine dichloromethane by the silica gel chromatography made into an eluate, 4N sodium hydroxide aqueous solution washed, the refining things which could condense the diethyl ether layer under decompression after drying with anhydrous sodium sulfate were crystallized from diethylether n-hexane, and 515.7 mg of account compounds of a title were obtained as the end of non-color powder. mp: 149 to 150 degree C.

IR (KBr) : 3570, 3028, 3006, 2952, 2364, 1715, 1632, 1562  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ) 300 MHz and  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ : 7.39-6.94(m,14H), 5.46(s,1H), 4.30-4.08(m,1H), 3.58, 3.51(each s,3H), 3.21(m,2H), 2.83-2.56(m,3H), 2.10-1.25(m,4H).

The mark compound was manufactured like the reference example 6 by using as a raw material compound the compound obtained by the reference example 23.

mp: 136 to 160 degree C (decomposition).

IR (KBr) :3282, 2946, 2722, 1647, 1549  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( ) 300 MHz and DMSO- $\text{d}_6$ . delta.: 9.29(bs,1H), 8.23(m,1H), 7.58(bs,1H), 7.32(d,J=8.7Hz,2H), 7.08(d,J=7.8Hz,2H), 3.22(s,3H), 3.06-3.01(m,2H), 2.80-2.66(m,4H), 2.14 (m, 1H), 1.98-1.37 (m, 3H).

MS m/z: (FAB) 267.2 ( $\text{MH}^+$ ).

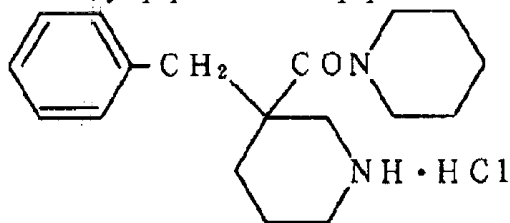
Ultimate analysis value : (as  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OCl}_2$ , 0.1 $\text{H}_2\text{O}$ , and 0.1 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$  (AcOEt)) (%)

Theoretical value: C, 55.10; H-6.74; N, 8.92 actual measurements: C, 54.92; H, 6.89; N, 8.65.

[0054]

[Reference example 10]

3-benzyl piperidine- 3-piperidinecarboxamide Hydrochloride : [Chemical formula 30]



The mark compound was manufactured like the reference example 6 by using as a raw material compound the compound obtained by the reference example 24.

mp: 208 to 210 degree C.

IR (KBr) :3410, 3108, 3052, 2936, 2852, 2782, 2706, 2546, 2494, 2386-1814, 1719, 1615, 1595  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) delta:9.75 (bs, 1H), 7.31-7.10 (m, 5H), 3.74-3.06 (m, 7H), 2.91-2.62 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.91-1.42 (m, 10H).

MS m/z: (FAB) 287.2 ( $\text{MH}^+$ ).

Ultimate analysis value : (as  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OCl}$  and 0.7 $\text{H}_2\text{O}$ ) (%)

Theoretical value: C, 64.44; H-8.53; N, 8.35 actual measurements: C, 64.28; H, 8.24; N, 8.15.

[0055]

Reference example 11]

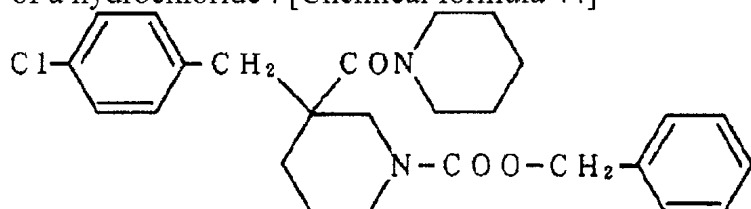
3-acetylamino 3-(4-chlorobenzyl) piperidine Manufacture of a hydrogen bromide salt :  
[Chemical formula 31]

6.70.

[0068]

[Reference example 24]

1-benzoyloxycarbonyl 3-(4-chlorobenzyl) piperidine- 3-piperidinecarboxamide Manufacture of a hydrochloride : [Chemical formula 44]



The 1-benzoyloxycarbonyl 3-(4-chlorobenzyl) piperidine- 3-carboxylic acid 2.0g, 3.8 ml of thionyl chlorides, and the mixture of 20.0 ml of dichloromethane which were obtained by the reference example 19 are stirred at a room temperature for 3 hours. 500 mg of the residue which condensed and obtained reaction mixture under decompression is again dissolved in 5.0 ml of dichloromethane, and they are triethylamine 540microl and piperidine. 173.0 mg of hydrochlorides are added and it stirs at a room temperature for 2 hours. Saturated sodium bicarbonate water washed reaction mixture, the partially purified substance which condensed and obtained the dichloromethane layer under decompression after drying with anhydrous sodium sulfate was refined by the silica gel chromatography which makes an eluate (the n-hexane solution of 20% ethyl acetate), and 496.6 mg of account compounds of a title were obtained as a yellow glass-like thing.

IR (KBr) : 3472, 2936, 2858, 2366, 2340, 1698, 1626, 1562  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( ) 300 MHz and  $\text{DMSO-d}_6$ . delta: 7.33(m, 5H), 7.22(d, J=8.4Hz, 2H), 7.08(d, J=8.4Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 3.73(d, J=13.5Hz, 1H), 3.57-3.35(m, 7H), 2.92, 2.84 (each d, J= 14.1 Hz, 2H), 1.92-1.45 (m, 10H).

MS m/z : (FAB) 455.2 ( $\text{MH}^+$ ).

Ultimate analysis value : (as  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ ) (%)

Theoretical value: C, 68.63; H, 6.87; N and 6.16 actual measurement: C, 68.75; H, 6.89; N, 6.02.

[0069]

The 1-benzoyloxycarbonyl 3-(4-chlorobenzyl) piperidine- 3-carboxylic acid 6.0g obtained by the reference example 19, After stirring 33.3 ml of diphenyl azide phosphoryl, 2.2 ml of triethylamine, and the mixture of 60.0 ml of toluene by 100 degrees C of bath temperature for 3 hours, 60.0 ml of 1N chloride is added, and also subsequently it stirs by 60 degrees C of bath temperature by 100 degrees C of bath temperature for 12 hours for 12 hours. After radiational cooling and after adding about 60 ml of 1N sodium hydroxide aqueous solutions and neutralizing at 0 degree C, ethyl acetate is added and saturated sodium bicarbonate water washes twice. An ethyl acetate layer with anhydrous sodium sulfate After drying, The diethylether solution and the a small amount of ethyl acetate of 1N chloride were added to 2.1 g of the residue condensed and obtained under decompression, the residue promptly condensed and obtained under decompression was crystallized from methanol diethylether, and the account compound 1.4g of a title was obtained as the end of non-color powder.