



Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-78487

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: S-NITROSOTIOLES ESTABLES, PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS Y
USO

SOLICITANTE: LACER S.A.

DIRECCIÓN: Sardenya, 350, E-08025 Barcelona, España

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Julio de 2009

991

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078487- -00000-0000

Fecha: 2009-07-28 17:10:22

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE

Eve: 379 FASENACIONALI

Folios: 180



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000102

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: LÁCER S.A.

Dirección: Sardenya, 350, E-08025 Barcelona

Nacionalidad o Domicilio: Española

Lugar de Constitución: España

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.782.747 Bta

TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **1)** José Moliner REPOLLÉS; **2)** Francisco Pubill COY; **3)** Marisabel Mancini MOURELLE; **4)** Juan Carlos del Castillo NIETO; **5)** Lydia Cabeza

LLORENTE; 6) Juan Martínez BONIN; **7)** Ana Modolell SALADRIGAS

Dirección: Sardenya, 350, E-08025 Barcelona, España

Nacionalidad o Domicilio: Española

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/064565

Fecha

Diciembre 27, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/080934

Fecha

Julio 10, 2008

6

Título (54) S-NITROSOTIOLES ESTABLES, PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS Y USO

Clasificación Internacional (51) C07D 211/54, C07D 401/06, A61K 31/44

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Diciembre 28, 2006

(31) Número de Solicitud

06380340.7

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. N°
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078487-00000-0000

Fecha: 2009-07-28 17:10:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 53,594
FECHA : JULIO 22 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797226	22/07/2009	6,760,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 July 2008 (10.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/080934 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 211/54 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

SALADRIGAS, Ana [ES/ES]; Sardenya, 350, E-08025 Barcelona (ES).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/064565

(74) Agent: ARIAS SANZ, Juan; ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos, 16D Edificio Luromor, E-28036 Madrid (ES).

(22) International Filing Date:

27 December 2007 (27.12.2007)

(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06380340.7 28 December 2006 (28.12.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): LÁCER, S.A. [ES/ES]; Sardenya, 350, E-08025 Barcelona (ES).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

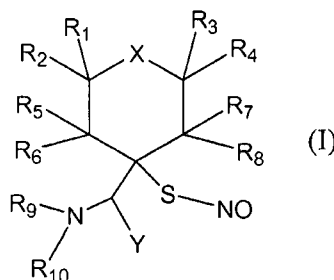
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): REPOLLÉS MOLINER, José [ES/ES]; Sardenya, 350, E-08025 Barcelona (ES). PUBILL COY, Francisco [ES/ES]; Sardenya, 350, E-08025 Barcelona (ES). MOURELLE MANCINI, Marisabel [ES/ES]; Sardenya, 350, E-08025 Barcelona (ES). DEL CASTILLO NIETO, Juan Carlos [ES/ES]; Sardenya, 350, E-08025 Barcelona (ES). CABEZA LLORENTE, Lydia [ES/ES]; Sardenya, 350, E-08025 Barcelona (ES). MARTÍNEZ BONÍN, Juan [ES/ES]; Sardenya, 350, E-08025 Barcelona (ES). MODELELL

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: STABLE S-NITROSTHIOLS, METHOD OF SYNTHESIS AND USE



(57) Abstract: The present invention relates to stable S-nitrosothiols derivatives of formula (I) having vasodilating effect and which inhibit the aggregation of the platelets and which therefore are useful for the preparation of medicaments for treatment of NO related diseases. The invention also relates to a process for the synthesis of the compounds of formula (I) and to intermediate compounds thereof.

STABLE S-NITROSOTHIOLS, METHOD OF SYNTHESIS AND USE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to stable S-nitrosothiols derivatives useful for the
5 preparation of medicaments for treatment of NO related diseases, and synthesis thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

It is well known that compounds capable of releasing nitrogen oxide (NO) into the
organism exhibit in many cases some type of activity of the vascular system, for
10 example vasodilating activity or inhibition of the aggregation of the platelets, which
make them potentially useful for the treatment of different disorders related to
dysfunctions of the circulatory system.

Further, it is described too that specific derivatives which contain an S-nitrosothiol
group have, from a medical point of view, advantageous characteristics due to the fact
15 that they are capable of releasing NO in the organism.

Radomski et al., *Br. J. Pharmacol.* (1992) 107, 745-749, describes that an S-
nitrosoglutathione (GSNO) compound is capable of inhibiting the activity of the
platelets.

Golino et al, *Circulation Research*, 71, No 6 (1992), describes that S-
20 nitrosocysteine is capable of inhibiting the activity of the platelets, due to an anti-
thrombosis effect.

Smith et al., *Met. Find. Exp. Cline. Pharmacy.* (1994), 16, 5, describes that the
GSNO produces a strong relaxing effect of the arterioles.

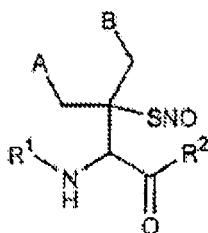
WO95/12394 describes the use of S-nitroso adducts of peptides, among others the
25 S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP), as protecting agents against vascular
inflammation of traumatic origin.

WO95/07691 describes the use of different S-nitrosothiols, in particular the
GSNO, in the treatment and prevention of the action of the platelets and the formation
of thrombosis on damaged vascular surface.

30 WO93/09806 describes S-nitrosated proteins or amino acid residues, capable of
releasing NO, which have a relaxing effect on the musculature and an inhibitory effect
on platelet aggregation.

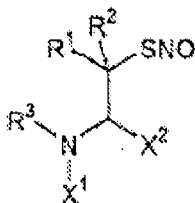
The S-nitrosothiol group is an unstable functional group and therefore the administration of active ingredients comprising the same poses many problems. The *in vivo* decomposition of the S-nitrosothiol functionality reduces the efficacy of some medicaments which show excellent *in vitro* activity. A further problem derived from the low stability of S-nitroso compounds is their short shelf stability.

EP-B1-1157987, in the name of the applicant, describes S-nitrosothiols derivatives of penicillamine or glutathione, which both have a potent vasodilating effect and a high inhibitory effect on the aggregation of the platelets of the formula



- wherein A and B are phenyl groups or together form the rest $-\text{CH}_2\text{-Q-CH}_2-$ constituting a ring of six units in which Q represents an atom of oxygen, of sulfur, or a group N-R_3 , in which R_3 is hydrogen or an alkyl group $\text{C}_1\text{-C}_4$; R_1 is an acyl rest, which may be an aliphatic acyl group $\text{C}_1\text{-C}_5$ or a rest of glutamic acid bound via its non amino acid carboxyl; R_2 is a hydroxyl group or a glycine residue bound via a peptide bond.
- Although they show high efficacy, their usefulness is reduced due to the poor stability of the S-nitrosothiol functionality.

EP-B1-412699 describes S-nitrosothiols which correspond to following general formula:



- and its use as therapeutic agents against cardiovascular diseases, in particular as anti-hypertension (increased blood pressure) and as agents for the treatment of angina pectoris. According to EP-B1-412699 the S-nitrosothiol functional group may be stabilized by bulky R_1 and R_2 groups.

Thus, there is a need for providing stable S-nitrosothiol derivatives.

X

SUMMARY OF THE INVENTION

The inventors have now surprisingly found that the provision of compounds similar to those described in EP-B1-1157987 but having an ester group instead of an acid or a glycine amide, provides stable S-nitrosothiol derivatives.

5 Thus, a first aspect of the present invention relates to S-nitrosothiol derivatives of formula (I) (compounds of the invention) as described below.

A second aspect of the invention relates to the synthesis of said S-nitrosothiol derivatives by nitrosation of the thiols of formula (III) as described below.

A further aspect of the invention is directed to the thiols of formula (III), and a
10 method for their synthesis.

A further aspect of the invention relates to compounds of formula (IV), which are precursors of the thiols of formula (III) and therefore key intermediates in the synthesis of the S-nitrosothiols of formula (I).

A further aspect of the invention is directed to the use of the S-nitrosothiols of
15 formula (I) for the preparation of medicament for the treatment and/or prophylaxis of a NO mediated condition.

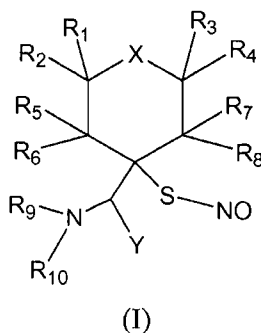
A further aspect is directed to a pharmaceutical composition comprising a S-nitrosothiol of formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Compounds of formula (I)

A first aspect of the present invention relates to S-nitrosothiol derivatives of
formula (I)

25



wherein

R_1 and R_3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl and alkynyl; or R_1 and R_3 together form a 5 or 6 member ring which includes X;

5 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl and alkynyl;

R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl and aralkyl;

10 R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, $-C(=O)R_{11}$ and $-S(=O)_2R_{11}$, wherein R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl, aralkyl and heterocyclyl;

Y is an alkoxy carbonyl of formula $-C(=O)OR_{12}$, wherein R_{12} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl, aralkyl and heterocyclyl; and

15 X is selected from the group consisting of oxygen atom, sulphur atom, and $-NR_{13}$; wherein R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl, aralkyl and heterocyclyl;

or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

The invention also provides salts of compounds of the invention. For instance, 20 pharmaceutically acceptable salts of compounds provided herein may be acid addition salts, base addition salts or metallic salts, and they can be synthesized from the parent compound which contains a basic or an acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts are, for example, prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or 25 acid in water or in an organic solvent or in a mixture of the two. Generally, non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol or acetonitrile are preferred. Examples of the acid addition salts include mineral acid addition salts such as, for example, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, diacid phosphate and organic acid addition salts such as, for example, 30 acetate, maleate, fumarate, citrate, lactate, salicylate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, methanesulphonate (also referred to as mesilate) and p-toluenesulphonate. Examples of the alkali addition salts include inorganic salts such as, for example, ammonium, and organic alkali salts such as, for example, ethylenediamine,

ethanolamine, N,N-dialkylethanolamine, triethanolamine, glucamine and basic aminoacids salts. Examples of the metallic salts include, for example, sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminium and lithium salts.

The term "pharmaceutically acceptable" refers to molecular entities and compositions that are physiologically tolerable and do not typically produce an allergic or similar untoward reaction, such as gastric upset, dizziness and the like, when administered to a human. Preferably, as used herein, the term "pharmaceutically acceptable" means approved by a regulatory agency of the Federal or a state government or listed in the U.S. Pharmacopeia or other generally recognized pharmacopeia for use in animals, and more particularly in humans.

It will be readily apparent to those skilled in the art that the scope of the present invention also encompasses salts which are not pharmaceutically acceptable as possible means for obtaining pharmaceutically acceptable salts.

The term "solvate" according to this invention is to be understood as meaning any form of the active compound according to the invention which has another molecule (most likely a polar solvent) attached to it via non-covalent bonding. Examples of solvates include hydrates and alcoholates, preferably C₁-C₆ alcoholates, e.g. methanolate.

It will be immediately apparent to the skilled person that the present invention encompasses all possible stereoisomers of the compounds described herein. An stereoisomer is understood by the skilled person as compounds made up of the same atoms bonded by the same sequence of bonds but having different three-dimensional structures which are not interchangeable, e.g. diastereoisomers or enantiomers. Separation methods of the different diastereoisomers or enantiomers by chemical and/or physical means are readily available to the skilled person. Examples of such methods are provided (see example 33). For example, an enantiomerically enriched mixture of enantiomers may be obtained at any stage of the synthesis by purification under chiral conditions, such as chiral supercritical fluid chromatography. Following the same methods pure enantiomers may also be isolated.

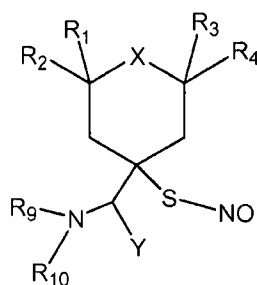
For the purposes of the present invention, "**enantiomerically enriched**" applied to a mixture of enantiomers refers to a mixture of enantiomers of a compound in which one of them is present in greater amounts than the other enantiomer. Therefore, enantiomerically enriched mixtures have an enantiomeric excess above 0% with regard

to one of its enantiomers, preferably above 20%, preferably above 40%, preferably above 70%, more preferably above 80%, more preferably above 90% and more preferably above 95%.

An "enantiomerically pure" compound can be considered as a mixture of two enantiomers having enantiomeric excess above 95%, preferably above 98%, more preferably above 99%, more preferably above 99.5%.

According to a preferred embodiment, each of R_5 , R_6 , R_7 and R_8 is hydrogen.

According to a preferred embodiment, the compounds of the invention are compounds of formula (II):



(II)

wherein

R_1 and R_3 are each independently selected from the group consisting of hydrogen and C_1 - C_4 alkyl; or R_1 and R_3 together form a 5 or 6 member ring which includes X ;

R_2 and R_4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen and C_1 - C_4 alkyl;

R_9 is selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl and C_7 - C_{15} aralkyl;

R_{10} is selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, $-C(=O)R_{11}$ and $-S(=O)_2R_{11}$, wherein R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_6 - C_{10} aryl, C_7 - C_{10} aralkyl and heterocyclyl;

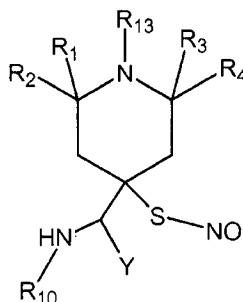
Y is an alkoxy carbonyl of formula $-C(=O)OR_{12}$, wherein R_{12} is selected from the group consisting of C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_6 - C_{10} aryl, C_7 - C_{10} aralkyl and heterocyclyl; and

X is selected from the group consisting of oxygen atom, sulphur atom, NR_{13} , wherein R_{13} is selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl

group, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₂-C₆ alkynyl, C₆-C₁₀ aryl, C₇-C₁₀ aralkyl and heterocyclyl;

or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

A further preferred embodiment are compounds of formula (IIa)



(IIa)

wherein

R₁ and R₃ are each independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl; or R₁ and R₃ together form a 5 or 6 member ring which includes X;

R₂ and R₄ are each independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl;

R₁₀ is selected from the group consisting of -C(=O)R₁₁ and -S(=O)₂R₁₁, wherein R₁₁ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, C₇-C₁₀ aralkyl and heterocyclyl; and

Y is an alkoxycarbonyl of formula -C(=O)OR₁₂, wherein R₁₂ is a C₁-C₆ alkyl;

or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

According to a preferred embodiment, each of R₁, R₂, R₃ and R₄ is hydrogen.

According to a preferred embodiment, X is -NR₁₃, wherein R₁₃ is defined as

above.

According to a preferred embodiment, R₉ is selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl.

According to a preferred embodiment, R₁₂ is a C₁-C₆ alkyl group.

According to a preferred embodiment, one of R₉ or R₁₀ is hydrogen.

According to a preferred embodiment, the compounds of the invention are selected from the group consisting of:

- Ethyl (R,S)-acetylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;

- 
- (R,S)-4-(Acetylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - Ethyl (R,S)-heptanoylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - 5 - (R,S)-4-(Heptanoylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - Ethyl (R,S)-benzoylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-(Benzoylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - 10 - Ethyl (R,S)-(4-chloro-benzoylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-[(4-Chloro-benzoylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - 15 - Ethyl (R,S)-(2-chloro-benzoylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-[(2-Chloro-benzoylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate;
 - 20 - (R,S)-4-{Ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - Ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - 25 - (R,S)-4-(Benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium acetate;
 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium mesylate;
 - 30 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium nitrate;

13

- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium sulfate;
- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium bisulfate;
- 5 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium phosphate diacid;
- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium lactate;
- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium citrate;
- 10 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium salicylate;
- Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-(4-nitro-benzene sulfonylamino)-acetate;
- 15 - Ethyl (R,S)-(4-methyl-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- Ethyl (R,S)-(2-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- Ethyl (R,S)-(3-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 20 - Ethyl (R,S)-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)-4-(4-Chloro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 25 - (R,S)-4-(2-Fluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-(4-fluoro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)- 4-(4-Fluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 30 - Ethyl (R,S)-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;

- (R,S)-4-(2,4-Difluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-formylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 5 - (R,S)-4-(Ethoxycarbonyl-formylamino-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-(2,2,2-trifluoroacetyl amino)-acetate;
- Benzyl (R,S)-acetylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 10 - Ethyl (R,S)-(acetyl-ethyl-amino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- Ethyl (R,S)-acetylamino-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)-4-(Acetylamino-ethyloxycarbonyl-methyl)-1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 15 - Ethyl (R,S)-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate;
- (R,S)-1-Ethyl-4-{ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 20 - Ethyl (R,S)-acetylamino-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)-4-(Acetylamino-ethyloxycarbonyl-methyl)-1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate;
- 25 - (R,S)-1-Benzyl-4-{ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-formylamino-acetate;
- (R,S)-1-Ethyl-4-(ethyloxycarbonyl-formylamino-methyl)-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 30 - Ethyl (R,S)-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-formylamino-acetate;
- (R,S)-1-Benzyl-4-(ethyloxycarbonyl-formylamino-methyl)-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;

19

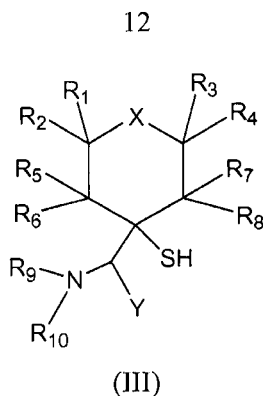
- Methyl (R,S)-acetylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-(Acetylamino-methyloxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - 5 - Methyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate;
 - Methyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-(Benzenesulfonylamino-methoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - 10 - Methyl (R,S)-formylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - Ethyl (R,S)-acetylamino-(4-nitrosomercapto-tetrahydro-thiopyran-4-yl)-acetate; and
 - 15 - Ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(4-nitrosomercapto-tetrahydro-thiopyran-4-yl)-acetate;
- or enantiomers or solvates thereof.

According to a preferred embodiment, the compounds of the invention are selected from the group consisting of:

- 20 - Ethyl-(R)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- Ethyl-(S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (S)-4-(Benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride; and
- 25 - (R)-4-(Benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride.

Synthesis of the compounds of formula (I) and intermediates of the same

- 30 A second aspect of the invention is directed to a method for the synthesis of a compound of the invention comprising nitrosation of the thiol functionality of a compound of formula (III)



wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined in formula (I).

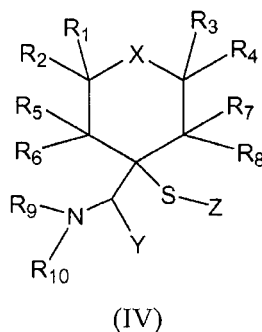
- 5 Nitrosation is achieved with reagents known to those skilled in the art and which may be found in text books such as "Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure" 5th Edition, Wiley-Interscience (see pages 699,779-780, 818 and references cited therein).

10 According to preferred embodiment, nitrosation comprises contacting said compound of formula (III) with a reagent selected from the group consisting of nitrous acid, alkyl nitrites, NO gas, NOCl, NOBr, N₂O₃, N₂O₄ and BrCH₂NO₂.

For example, nitrosation agents may be obtained by placing sodium nitrite in aqueous or hydroalcoholic acid media, i.e. hydrochloric media, or by placing an alkyl nitrite (i.e. *tert*-butyl or amyl nitrite) in neutral media, such as any suitable organic
15 solvent, i.e. alcohols (ethanol, methanol,...), acetone, dichloromethane or tetrahydrofuran.

A further aspect of the invention is directed to said compounds of formula (III), or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

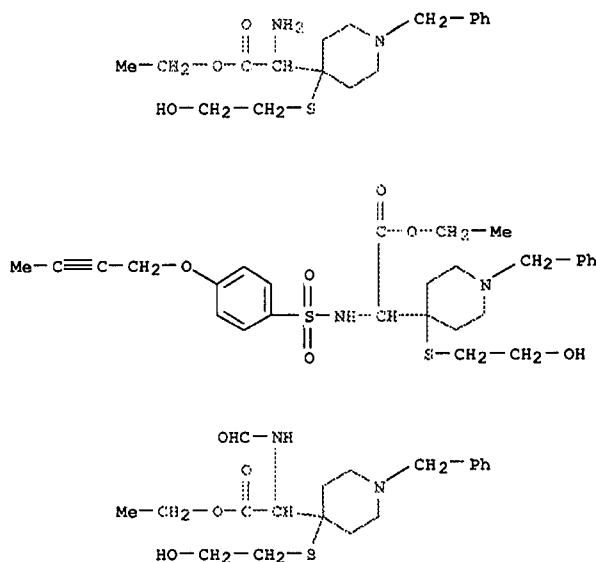
20 Compounds of formula (III) may be obtained by removal of the Z group from a compound of formula (IV)



wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined above for formula (I), and Z is selected from the group consisting of unsubstituted alkyl, alkenyl, C₇-C₂₀ aralkyl, -Si(R')₃, -C(=O)R', wherein R' is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl and aralkyl.

- 5 In US 6,225,311 (Page 109) and WO 2000044709 A2 (page 293) the following compounds have been described wherein the Z group is 2-hydroxyethyl (substituted alkyl):



10

- Z is usually selected so as to be easily cleaved at this stage of the synthesis. For example, thioethers, such as methyl thioether, tert-butyl thioether, benzyl thioether, p-methoxybenzyl thioether, 3,4-dimethoxybenzyl thioether, trityl thioether; allyl thioether; silyl derivatives of formula -Si(R')₃ such as trimethylsilyl (also represented as "TMS"), triethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl (also represented as "TBDMSO"), tert-butyldiphenylsilyl, tri-isopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, hexyldimethylsilyl ether, triphenylsilyl, di-tert-butylmethylsilyl; or thioesters such as acetate thioester, benzoate thioester; pivalate thioester; methoxyacetate thioester; chloroacetate thioester; levulinate thioester. Further conditions under which said groups may be removed, can be found in T.W. Greene and P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic
- 15
- 20
- Synthesis", 3^a Edición, Wiley-Interscience, pages 454-493.

19

According to a preferred embodiment, Z is a C₇-C₂₀ aralkyl group (e.g. p-methoxybenzyl) which may be removed under standard conditions (see T.W. Greene et al.), such as acidic conditions (e.g. trifluoroacetic acid) or hydrogenolysis.

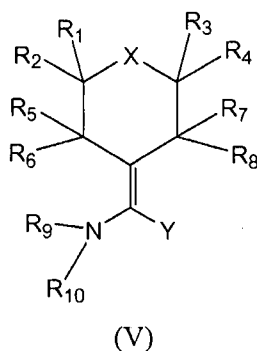
Thus, according to a preferred embodiment, the method for the synthesis of the compounds of the invention comprises:

- a) the removal of the Z group from a compound of formula (IV) as defined above in order to obtain the compound of formula (III); and
- b) the nitrosation of the thiol functionality of said compound of formula (III) obtained in step a).

Therefore, a further aspect of the invention is a method for the synthesis of said compound of formula (III) which comprises the removal of the Z group from a compound of formula (IV).

A further aspect of the invention is directed to the compounds of formula (IV) as described above, or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

The compounds of formula (IV) may be obtained by the addition of a compound of formula HS-Z, wherein Z is as defined above, in the presence of a base, to a compound of formula (V)



wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined in formula (I), or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

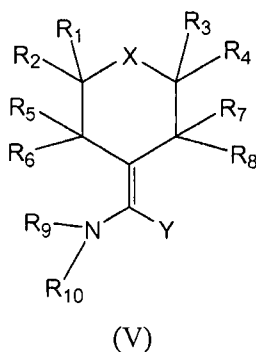
Conditions for this kind of reactions can be found in Nelson C.F. Yim et al., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4605-7 and C. Freeman Stanfield et al., *Synthetic Communications*, **1988**, 18(5), 531-43.

Thus, according to a preferred embodiment, the method for the synthesis of the compound of formula (I), comprises

- a) the addition of a compound of formula HS-Z, wherein Z is as defined above, in the presence of a base, to a compound of formula (V) as defined above; in order to obtain said compound of formula (IV);
- b) the removal of the Z group from said compound of formula (IV) obtained in step a); to obtain a compound of formula (III); and
- 5 c) the nitrosation of the thiol functionality of said compound of formula (III) obtained in step b).

An alternative method for the synthesis of the compounds of formula (I) comprises

- 10 a) the addition of SH₂ to a compound of formula (V)



wherein

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined in claim 1, to obtain
- 15 a compound of formula (III); and
- b) the nitrosation of the thiol functionality of said compound of formula (III) obtained in step a).

Thus, with this method it is possible to provide the compounds of formula (III) in a single step from the compounds of formula (V).

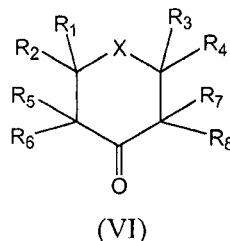
- 20 A further aspect of the invention is a method for the synthesis of said compounds of formula (IV) which comprises the addition of a compound of formula HS-Z, wherein Z is as defined above, in the presence of a base, to a compound of formula (V) as defined above.

- As mentioned above, enantiomerically enriched or enantiomerically pure
- 25 compounds of the invention may be obtained by chiral separation at any stage of the synthesis (i.e., chiral separation of compounds of formula (III), formula (IV) and/or formula (V)). According to a preferred embodiment, prior to nitrosation the compounds of formula (III) are subjected to chiral separation, preferably by chiral supercritical fluid

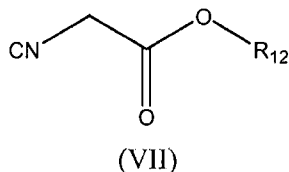
AP

separation, in order to obtain enantiomerically enriched mixtures or enantiomerically pure compounds of formula (III). Further nitrosation of said enantiomerically enriched mixtures or enantiomerically pure compounds of formula (III) provide enantiomerically enriched mixtures or enantiomerically pure compounds of the invention.

- 5 The compounds of formula (V) are readily available by reaction of ketones of formula (VI)



- wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ and X are as defined in formula (I);
10 with alkylisocynoacetates of formula (VII)



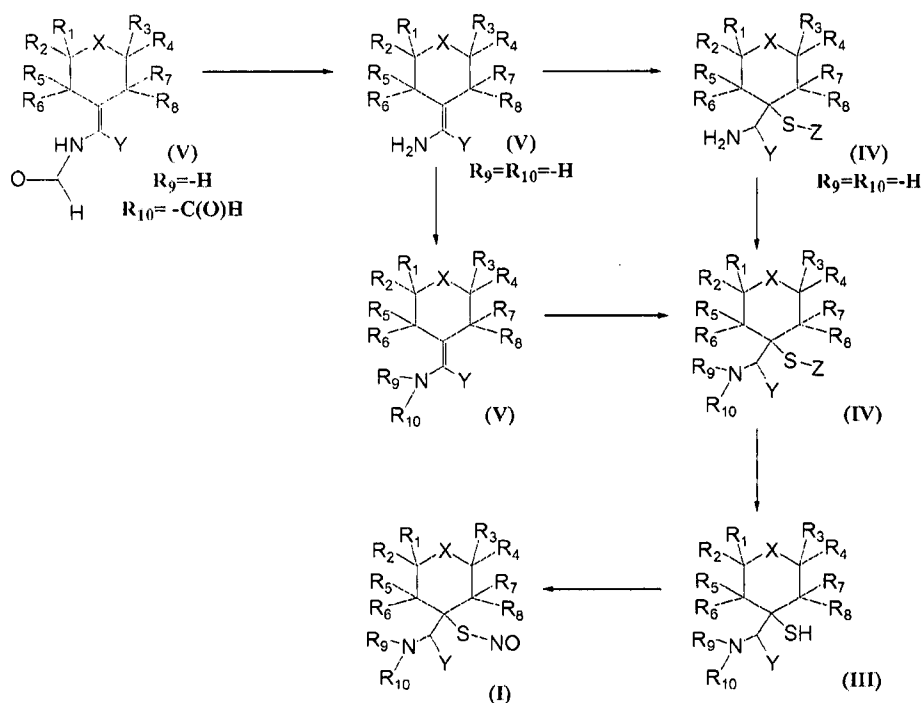
wherein R₁₂ is as defined in formula (I).

- The conditions for this reactions may be found in DE 2801849 and Nunami
15 Kenichi et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 9, 2224-9.

- The resulting compounds of this reaction are compounds of formula (V) wherein R₉ is hydrogen and R₁₀ is a formyl group. Thus, if necessary, the appropriate functionality must be introduced in R₉ and R₁₀. This may be done by methods known to the skilled person at any stage of the synthesis of the compounds of the invention: prior
20 to the formation of the compounds of formula (I), prior to the formation of the compounds of formula (III) or prior to the formation of the compounds (IV). The election of the precise stage at which to introduce or modify said R₉ and R₁₀ groups will depend on the compatibility of the different functional groups in the molecule. Said incompatibilities are a matter of common general knowledge or routine experimentation
25 for the skilled person.

For example, it is possible to prepare a compound of formula (V) wherein R₉ is hydrogen and R₁₀ is a formyl group from a compound of formula (VI) and a compound of formula (VII) as described above, and then remove the formyl group. Then, a

compound of formula (IV) (wherein R_9 and R_{10} are hydrogen) may be prepared following the method described above. In further steps R_9 and R_{10} groups may be introduced followed by removal of the Z group and then nitrosation. Alternatively, R_9 and R_{10} may be introduced prior to the formation of the compound of formula (IV), i.e. after hydrolysis of the formyl group. The above mentioned alternatives are shown bellow in scheme I.

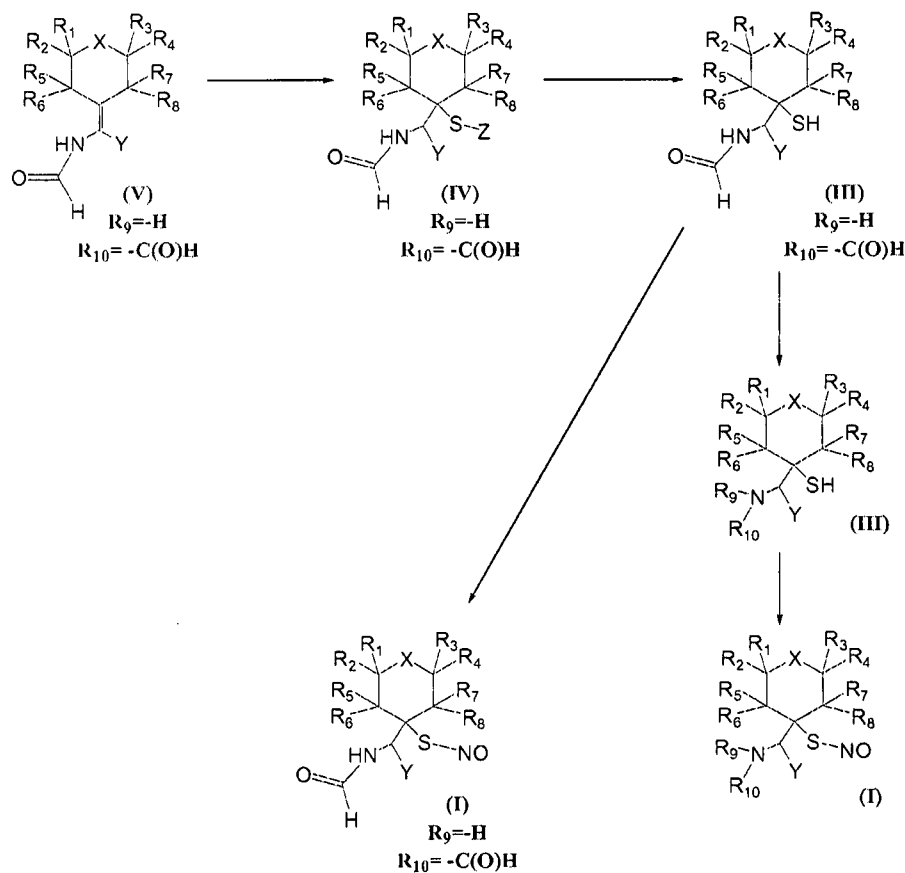


Scheme I

10

Another alternative is to prepare a compound of formula (V) wherein R_9 is hydrogen and R_{10} is a formyl group from a compound of formula (VI) and a compound of formula (VII), transform said compound of formula (V) into a compound of formula (IV) (wherein R_9 is hydrogen and R_{10} is formyl) and then remove the Z group to form a compound of formula (III) wherein R_9 is hydrogen and R_{10} is formyl. Said compound of formula (III) may be used to prepare a compound of formula (I) wherein R_9 is hydrogen and R_{10} is formyl. Alternatively, introduction of the R_9 and R_{10} groups in said compound of formula (III), followed by nitrosation may yield a compound of formula (I). The above mentioned alternatives are shown bellow in scheme II

18



Scheme II

In a further embodiment it is also possible to introduce R_9 and R_{10} in non-consecutive steps at different points in the synthesis. Other possible combinations will be readily apparent to the skilled person.

Uses of the compounds of the invention

A further aspect of the invention is directed to the compounds of the invention for use as a medicament.

A further aspect of the invention is the use of a compound of the invention for the preparation of medicament for the treatment and/or prophylaxis of a NO mediated conditions. A further aspect of the invention is a compound of the invention for use in the treatment and/or prophylaxis of a NO mediated conditions.

The term "treatment and/or prophylaxis" in the context of this specification means administration of a compound or formulation according to the invention to preserve health in a patient suffering or in risk of suffering a NO mediated condition. Said terms

also include administration of a compound or formulation according to the invention to prevent, ameliorate or eliminate one or more symptoms associated with a NO mediated condition.

The compounds of the invention have shown increased stability with respect to
5 those described in EP-B1-1157987 and comparable vasodilating activity and inhibitory effect on the aggregation of the platelets.

According to a preferred embodiment said NO mediated condition is platelet dysfunction, endocrine, metabolic, cardiovascular, inflammatory, genitourinary, digestive, dermatological, neuronal, central nervous system related, neurodegenerative
10 diseases, mental disorders, cognitive disorders, respiratory or infectious conditions.

According to a further preferred embodiment, said NO mediated condition is hypertension, thrombosis, thromboembolic processes, vascular or trauma inflammation, complications associated to diabetes, ischemia-reperfusion, carotid endarterectomy and coronary bypass, graft rejections, in percutaneous coronary interventions, as vascular
15 tone modulator, infant respiratory distress syndrome, asthma, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, infectious diseases caused by bacteria, viruses and protozoa, Leishmaniasis, Trypanosomiasis, inhibition of AIDS virus replication, gastrointestinal tract motor diseases, inflammatory bowel disease, achalasia, diseases of the gall-bladder and the sphincter of Oddi, in cholangiopancreatography,
20 liver failure, hepatic fibrosis, hepatic cirrhosis, portal hypertension, genitourinary tract diseases and erectile dysfunction, preeclampsia, endometrial hyperplasia, uterine smooth muscle proliferation, myometrium tumors, skin ulcers, ulcers related to diabetes, Alzheimer's disease, pain and fibromyalgias.

According to a further preferred embodiment said NO mediated condition is an
25 ophthalmological disease caused or related to ocular hypertension, in particular glaucoma.

According to a further aspect, the present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention and a pharmaceutically
30 acceptable carrier.

The term "carrier" refers to a diluent, adjuvant, excipient, or vehicle with which the active ingredient is administered. Such pharmaceutical carriers can be sterile liquids, such as water and oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic

origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like. Water or aqueous solution saline solutions and aqueous dextrose and glycerol solutions are preferably employed as carriers, particularly for injectable solutions, also buffers, isotonic agents or agents capable increasing solubility. Suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin or "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

The pharmaceutical composition of the invention may be administered in the form of different preparations. Non limiting examples are preparations for oral administration, e.g. tablets, capsules, syrups or suspensions; ophthalmological administration, e.g. solutions, ointments or creams; and parenteral administration, e.g. aqueous and non-aqueous sterile injection solutions or aqueous and non-aqueous sterile suspensions. Also, the pharmaceutical compositions of the invention may include topical compositions, e.g. creams, ointments or pastes, or transdermic preparations such as patches or plasters. The pharmaceutical composition of the invention may also be prepared for vaginal or for rectal administration, e.g. rectal gel or suppository.

Generally an effective administered amount of a compound used in the invention will depend on the relative efficacy of the compound chosen, the severity of the disorder being treated, or the age, weight or mode of administration. However, active compounds will typically be administered once or more times a day, for example 1, 2, 3 or 4 times daily, with typical total daily doses in the range of from 0.01 to 100 mg/kg/day.

The compounds used in the present invention may also be administered with other drugs to provide a combination therapy. The other drugs may form part of the same composition, or be provided as a separate composition for administration at the same time or at different time.

Definitions

In the definitions of the compounds described herein the following terms have the meaning indicated:

"Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having one to twelve, preferably one to eight, more preferably one to six carbon atoms and which is attached

to the rest of the molecule by a single bond, e. g., methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, etc.

"Alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting of carbon and hydrogen atoms, containing at least one unsaturation, having two to
5 twelve, preferably two to eight, more preferably two to six carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond.

"Cycloalkyl" refers to a saturated carbocyclic ring having from three to eight, preferably three to six carbon atoms. Suitable cycloalkyl groups include, but are not limited to cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

10 "Alkynyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting of carbon and hydrogen atoms, containing at least one carbon-carbon triple bond, conjugated or not, having two to twelve, preferably two to eight, more preferably two to six carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, such as $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-CCCH_3$, $-CH_2CCCH_3$, and which is attached to the rest of
15 the molecule by a single bond.

"Aryl" refers to an aromatic hydrocarbon radical having six to ten carbon atoms such as phenyl or naphthyl.

"Aralkyl" refers to an aryl group linked to the rest of the molecule by an alkyl group such as benzyl and phenethyl.

20 "Heterocyclyl" refers to a stable 3- to 15- membered ring which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulphur, preferably a 4-to 8-membered ring with one, two, three or four heteroatoms, more preferably a 5-or 6-membered ring with one, two or three heteroatoms. For the purposes of this invention, the heterocycle may be a monocyclic,
25 bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused ring systems; and the nitrogen, carbon or sulfur atoms in the heterocyclyl radical may be optionally oxidised; the nitrogen atom may be optionally quaternized; and the heterocyclyl radical may be partially or fully saturated or aromatic. Examples of such heterocycles include, but are not limited to, azepines, benzimidazole, benzothiazole, furan, isothiazole, imidazole,
30 indole, piperidine, piperazine, purine, quinoline, thiadiazole, tetrahydrofuran.

Unless otherwise indicated, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl and heterocyclyl radicals may be optionally substituted by one, two or three substituents

such as halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, hydroxy, alkoxy, sulfoxy, OBenzyl, OBenzoyl, carboxy, cyano, carbonyl, acyl, alkoxy carbonyl, amino, imino and nitro.

The term "alkoxy carbonyl" refers to compounds of formula $-C(=O)O-$, wherein the Carbon terminus is attached to the molecule and the oxygen terminus is attached to a carbon atom to form an ester functionality, i.e. MOLECULE- $C(=O)O-$. Said carbon atom may be part of an alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl, aralkyl or heterocyclyl group.

Experimental section

The examples set forth in this description detail the suitable processes for obtaining several compounds which can be assigned to formula (I). In view of said examples, it is evident and direct for a person skilled in the art to obtain the compounds which are not explicitly exemplified, by means of applying modifications of the methods set forth, characteristic of the common general knowledge of the persons skilled in the art.

Consequently, the examples set forth below must not be interpreted as limiting the scope of the present invention, but rather as an additional and more detailed explanation which guides the person skilled in the art to a deeper understanding of the invention.

The following abbreviations are used in the following examples:

AcOEt	Ethyl acetate
AcOH	Acetic acid
DMSO-d ₆	Hexadeuterodimethyl sulfoxide
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethyl ether
HPLC	high pressure liquid chromatography
IPA	Isopropyl alcohol
RT	Room temperature
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin layer chromatography

The nuclear magnetic resonance spectra have been carried out in a Varian Gemini-200 apparatus.

gA

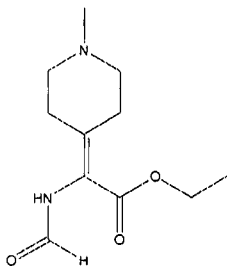
The ^1H -NMR spectra indicate the working frequency and the solvent used to make the spectrum. The position of the signals is indicated in δ (ppm), using the signal of the protons of the solvent as reference. The reference values are 7.24 ppm for chloroform and 2.49 ppm for deuterated dimethyl sulfoxide. Within brackets are indicated the number of protons corresponding to each signal measured by electronic integration and the type of signal using the following abbreviations: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), s.b. (signal broad). The signal assignation is indicated in some cases.

The ^{13}C -NMR spectra indicate the working frequency and the solvent used to make the spectrum. The position of the signals is indicated in δ (ppm), using the central signal of the solvent as reference. The reference values are 77.00 ppm for chloroform and 39.50 ppm for deuterated dimethylsulfoxide.

A) SYNTESIS OF THE RELEVANT COMPOUNDS

15 Example 1.

1a).- Synthesis of Ethyl formylamino-(1-methyl-piperidin-4-ilydene)-acetate



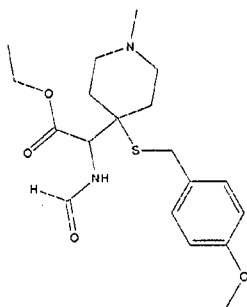
20 180 g (1.6 moles) of potassium tert-butoxide and 1L of dry THF are added to a 6L flask with 3 mouths, provided with condenser, thermometer and a calcium chloride tube. It is cooled with an ice bath and 181 ml (1.6 moles) of ethyl isocyanoacetate dissolved in 180 ml of dry THF are added dropwise, keeping the temperature below 15°C. After the addition, 187 ml (1.6 moles) of 1-methyl-4-piperidone dissolved in 187
25 ml of dry THF are added dropwise, keeping the temperature below 15°C. After the addition, it is allowed to reach room temperature and it is stirred for 30 minutes. 900 ml of a 1/1 AcOH/H₂O solution is added, controlling that the exothermic which occurs

does not exceed 45°C. After the addition, the stirring is maintained for 1 hour. The THF is eliminated under vacuum and 1L of water is added. 350 g of sodium carbonate is added until reaching a pH between 8 and 9 and it is extracted with 5x600 ml of dichloromethane. The organic phase is dried and concentrated, obtaining 248 g of a dark brown solid which is recrystallized with 1.4 L of a 1/1 toluene/cyclohexane mixture to yield 167 g of a light brown solid (Yield: 46%).

¹H -NMR (D₂O, 200 MHz): 7.80 (s, 1H, CHO); 3.93 (q, 2H, OCH₂); 2.50-2.10 (m, 8H, piperidine); 1.93 (s, 3H, NCH₃); 0.95 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (D₂O, 200 MHz): 165.81 (C=O); 163.12 (C=O); 146.88 (C=C); 117.69 (C=C); 61.94 (OCH₂); 54.35 and 53.98 (NCH₂); 43.53 (NCH₃); 29.08 and 28.41 (CH₂); 12.76 (CH₃)

1b).- Synthesis of Ethyl (R,S)-formylamino-[1-methyl-4-(4-methoxybenzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate



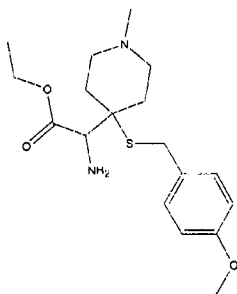
15

16.09 g of 55% sodium hydride in mineral oil (0.367 moles) and 300 ml of toluene are added in a 1L flask with 3 mouths, provided with a condenser and thermometer. It is cooled at 10°C and 56.8 ml (0.367 moles) of 4-methoxybenzylthiol dissolved in 200 ml of toluene are quickly added and it is stirred at this temperature for 5 minutes. 83.0 g (0.367 moles) of ethyl formylamino-(1-methyl-piperidin-4-ylidene)-acetate, product obtained in (1a), is added in portions, preventing the temperature for exceeding 35°C. After the addition, it is maintained at RT for 3 hours. 370 ml of 2N hydrochloric acid is added and the phases are separated. The aqueous phase is washed with 2x300ml of toluene to eliminate impurities. The aqueous phase is taken to pH 10-11 with 2N NaOH and it is extracted with 4x300 ml of dichloromethane, which once it is dried on sodium sulfate, is filtered and concentrated. 125.7 g of a completely pure amber oil is obtained by TLC (CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH) and NMR. Yield: 90%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.70 (d, J=9.2Hz; 1H, NH); 8.11 (s, 1H, CHO); 7.21 (d, J=8.6Hz, 2H); 6.86 (d, J=8.6Hz, 2H); 4.74 (d, J=9.2Hz, 1H, CH); 4.16 (q, 2H, OCH₂); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.63 (s, 2H, SCH₂); 2.60-2.20 (m, 4H, piperidine); 2.16 (s, 3H, NCH₃); 1.90-1.50 (m, 4H, piperidine); 1.24 (t, 3H, CH₃)

5 **¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 169.50 (C=O); 161.23 (C=O); 158.30 (C-O); 130.26 (2C, CH); 128.67 (1C, C-CH₂); 113.85 (2C, CH); 60.81 (OCH₂); 57.01 (1C, CH); 55.04 (1C, OCH₃); 50.30 and 50.08 (3C, 2 NCH₂ and C4piperidine); 45.74 (NCH₃); 30.70 and 30.22 (3C, 2CH₂ and S-CH₂); 14.02 (1C, CH₃)

10 **1c).- Synthesis of Ethyl (R,S)-amino-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate**

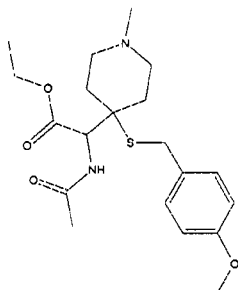


125.7 g (0.330 moles) of Ethyl (R,S)-formylamino-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate and 300 ml of a 6M EtOH/HCl solution are added to a 1L flask and heated under reflux for 24 hours. It is concentrated to dryness and residue is dissolved in 700 ml of water and washed with 2x200 ml of AcOEt. The aqueous phase is basified with 30% NH₄OH and extracted with 3x300 ml of dichloromethane. The organic phase is dried, filtered and concentrated and 109.3 g (Yield: 94%) of a completely pure amber oil are obtained by TLC (CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH) and NMR.

20 **¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H); 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H); 4.12 (q, 2H, OCH₂); 4.10-3.90 (m, 1H, CH); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.60 (s, 2H, SCH₂); 2.50 (s.b, 2H, NH₂); 2.40-2.20 (m, 2H, piperidine); 2.15 (s, 3H, NCH₃); 2.10-1.50 (m, 6H, piperidine); 1.23 (t, 3H, CH₃)

25 **¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 173.32 (C=O); 158.15 (C-O); 130.11 (2C, CH); 129.36 (1C, C-CH₂); 113.76 (2C, CH); 61.82 (1C, CH); 59.91 (OCH₂); 54.99 (1C, OCH₃); 51.23 and 50.60 ((3C, 2 NCH₂ and C4piperidine); 45.90 (NCH₃); 30.35, 30.21 and 30.11 (3C, 2CH₂ and S-CH₂); 14.09 (1C, CH₃)

1d).- Synthesis of Ethyl (R,S)-acetyl-amino-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate



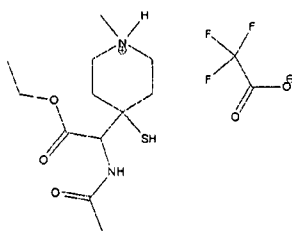
5 18 g (50 mmol) of Ethyl (R,S)-amino-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate, product obtained in 1c, and 300 ml of dry THF are added to a 1L flask. It is cooled at 0°C and 7.12 ml (50 mmol) of triethylamine are added. 3.64 ml (50 mmol) of acetyl chloride in 10 ml of dry THF are added dropwise. It is stirred for 2 hours at 0°C, it is concentrated to dryness and the residue is dissolved in 100 ml of

10 dichloromethane and washed with 2x50 ml of a 5% sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried, filtered and concentrated. 19.37g (Yield: 96%) of an amber oil which crystallizes by letting it be is obtained.

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.21 (d, J=8.8Hz, 2H); 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H); 6.32 (d, J=9Hz, NH); 4.78 (d, J=9Hz, 1H, CH); 4.21 (q, 2H, OCH₂); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.61-
15 3.58 (m, 2H, SCH₂); 2.70-2.40 (m, 4H, piperidine); 2.28 (s, 3H, NCH₃); 2.00 (s, 3H, COCH₃); 2.10-1.60 (m, 4H, piperidine); 1.30 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 173.40 (C=O); 170.05 (C=O); 158.92 (C-O); 130.38 (2C, CH); 128.78 (1C, C-CH₂); 114.15 (2C, CH); 61.64 (OCH₂); 58.56 (1C, CH); 55.38 (1C, OCH₃); 50.91 ((3C, 2 NCH₂ and C4piperidine); 46.15 (NCH₃); 32.97, 32.05 and
20 31.27 (3C, 2CH₂ and S-CH₂); 23.41(1C, CO-CH₃); 14.27 (1C, CH₃)

1e).- Synthesis of (R,S)-4-(Acetyl-amino-ethoxycarbonyl-methyl)-4-mercapto-1-methyl-piperidinium (II) trifluoroacetate

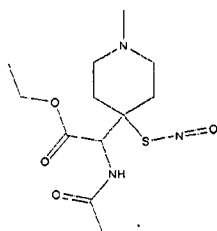


1.97 g (5 mmol) of the product obtained in 1d and 5 ml of trifluoroacetic acid are added to a 50 ml flask and heated under reflux for 20 hours. It is allowed to cool and 20 ml of water are added. It is washed with 3x50 ml of AcOEt. The aqueous phase is concentrated to dryness by azeotropically distilling the remains of water with IPA. The residue is treated with Et_2O and stirring and a white solid is obtained which is filtered and dried. 1.7 g are obtained (Yield: 88%)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 10.60-9.80(s.b., 1H, CO_2H); 8.50-8.10 (s.b., 1H, NH); 4.52 (s.b., 1H, CH); 4.10 (q, 2H, OCH_2); 3.50-2.90 (m, 5H, 4Hpiperidine and SH); 2.77 (s, 3H, NCH_3); 2.10-1.60 (m, 7H, COCH_3 and 4Hpiperidine); 1.85 (t, 3H, CH_3)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 169.92 (C=O); 168.46 (C=O); 159.14 and 158.51 (CO_2H); 120.00 and 114.07 (CF_3); 61.42 (1C, CH); 60.95 (OCH_2); 49.46 (2C, 2 NCH_2); 46.41 (1C, C4piperidine); 42.40 (NCH_3); 33.01 and 32.27 (2C, 2 CH_2); 22.26 (1C, COCH_3); 14.01 (1C, CH_3)

1f).- Synthesis of Ethyl (R,S)-acetylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



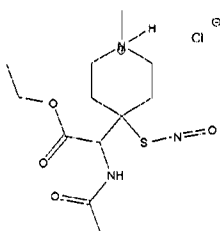
1.17 g (3 mmol) of (R,S)-4-(Acetylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-4-mercapto-1-methyl-piperidinium trifluoroacetate (1e) are dissolved in 15 ml of 1N HCl, it is cooled externally with an ice bath for 5 min and 6 ml (6 mmol) of a 1M sodium nitrite solution are added. It is stirred at 0°C for 5 minutes and it is taken to pH 11-12 with 2N NaOH. It is extracted with 3x30 ml of dichloromethane. The organic phase is dried, filtered and concentrated under vacuum (186 mm/Hg) and at 16°C . 650 mg of a reddish-greenish solid foam are obtained. (Yield: 72%)

32

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.57 (d, J=9Hz, NH); 5.35 (d, J=9Hz, 1H, CH); 4.03 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.17 (s, 3H, NCH₃); 1.88 (s, 3H, COCH₃); 1.11 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 169.87 (C=O); 169.25 (C=O); 61.16 (1C, C4piperidine); 61.00 (OCH₂); 59.31 (1C, CH); 50.74 and 50.61 (2C, 2NCH₂); 45.61 (NCH₃); 32.17 and 31.77 (2C, 2CH₂); 22.17 (1C, COCH₃); 13.81 (1C, CH₃)

1g).- Synthesis of (R,S)-4-(Acetylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride



10

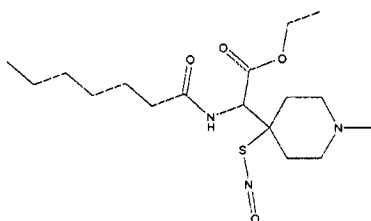
650 mg (2.14 mmol) of the product obtained in 1f) are dissolved in 50 ml of Et₂O and 177 μL (2.14 mmol) of concentrated hydrochloric acid (12.076M) are added. A mixture of solid and oil is formed. 10 ml of EtOH are added until it is completely solubilized and it is concentrated to dryness, keeping the temperature under 20°C. The residue is treated with dry Et₂O and stirring and a reddish-green solid precipitates which is filtered and dried. 450mg (Yield: 62%) are thus obtained, with a 96.5% purity by HPLC.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.20 (s.b., HCl); 8.68 (d, J=9.6Hz, NH); 5.24 (d, J=9.6Hz, 1H, CH); 4.08 (q, 2H, OCH₂); 3.80-3.20 (m, 4H, piperidine); 3.47 (s, 3H, NCH₃); 3.10-2.60 (m, 4H, piperidine); 1.87 (s, 3H, COCH₃); 1.08 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 169.99 (C=O); 168.59 (C=O); 61.44 (OCH₂); 59.75 (1C, C4piperidine); 59.25 (1C, CH); 49.16 and 49.00 (2C, 2NCH₂); 41.98 (NCH₃); 29.41 (2C, 2CH₂); 22.20 (1C, COCH₃); 13.84 (1C, CH₃)

Starting from Ethyl (R,S)-amino-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate, obtained in 1c and substituting the acetyl chloride used in 1d with the corresponding acid chloride or sulfonyl chloride and following a process similar to those described in Examples 1d to 1f, the following products are obtained:

Example 2. Ethyl (R,S)-heptanoylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



5

Yield last step: 66%. HPLC purity 98.8%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.54 (d, J=9.6Hz, NH); 5.36 (d, J=9.6Hz, 1H, CH); 4.04 (q, 2H, OCH₂); 3.04 (s.b., 2H, piperidine); 2.70-2.30 (m, 6H, piperidine); 2.43 (s, 3H, NCH₃); 2.16 (t, 2H, COCH₂); 1.43 (m, 2H, CH₂); 1.30-1.00 (m, 9H, 3CH₂ + OCH₂CH₃); 0.83 (t, 3H, CH₃)

10

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 172.98 (C=O); 169.05 (C=O); 61.12 (1C, C4piperidine); 60.25 (OCH₂); 59.02 (1C, CH); 50.14 and 50.01 (2C, 2NCH₂); 44.13 (NCH₃); 34.70 (1C, CO-CH₂); 31.11 and 30.91 (3C, 2CH₂piperidine + CH₂); 28.16 (1C, CH₂); 25.14 (1C, CH₂); 21.98 (1C, CH₂); 13.87 and 13.80 (2C, 2CH₃)

15

By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-(Heptanoylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.20 (s.b., HCl); 8.62 (d, NH); 5.24 (d, 1H, CH); 4.09 (q, 2H, OCH₂); 3.10-2.60 (m, 8H piperidine + NCH₃); 2.14 (t, 2H, COCH₂); 1.60-1.00 (m, 4CH₂ + OCH₂CH₃); 0.83 (s.b., 3H, CH₃)

20

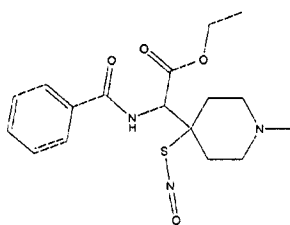
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 173.01 (C=O); 168.66 (C=O); 61.42 (OCH₂); 59.63 (1C, CH); 59.22 (1C, C4piperidine); 49.19 and 49.03 (2C, 2NCH₂); 42.01 (NCH₃); 34.74 (1C, CO-CH₂); 30.94 (1C, CH₂); 29.52 and 29.33 (2C, 2CH₂piperidine); 28.19 (1C, CH₂); 25.09 (1C, CH₂); 21.99 (1C, CH₂); 13.91 and 13.85 (2C, 2CH₃)

25

Example 3. Ethyl (R,S)-benzoylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate

34

30



Yield last step: 5%. HPLC purity 99.3%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.88 (d, J=9Hz, NH); 7.80 (d, 2H); 7.55-7.40 (m, 3H); 5.61 (d, J=9Hz, 1H, CH); 4.08 (q, 2H, OCH₂); 3.43 (s.b., 2H, piperidine +D₂O); 2.86 (s.b., 2H, piperidine); 2.61 (s.b., 2H, piperidine); 2.27 (s.b., 5H, 2H, piperidine + NCH₃); 1.13 (t, 3H, CH₃)

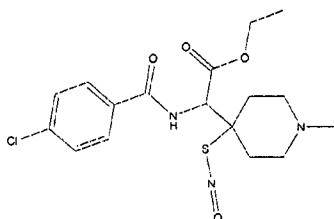
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.93 (C=O); 167.40 (C=O); 133.48 (1C); 131.74 (1C); 128.21 (2C); 127.87 (2C); 61.18 (1C, C4piperidine); 61.07 (OCH₂); 60.17 (1C, CH); 50.63 and 50.45 (2C, 2NCH₂); 45.10 (NCH₃); 31.96 and 31.56 (2C, 2CH₂piperidine); 13.88 (1C, CH₃)

By a process similar to that described in 1g the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-(Benzoylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidinium chloride**

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.20 (s.b., HCl); 9.02 (d, NH); 7.83 (d, 2H); 7.55-7.40 (m, 3H); 5.53 (d, J=9Hz, 1H, CH); 4.11 (q, 2H, OCH₂); 3.50-3.35 (m, 2H, piperidine +D₂O); 3.20-2.80 (m, 6H, piperidine); 2.74 (s.b., NCH₃); 1.13 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.43 (C=O); 167.51 (C=O); 133.41 (1C); 131.79 (1C); 128.20 (2C); 127.97 (2C); 61.50 (OCH₂); 60.29 (1C, CH); 59.31 (1C, C4piperidine); 49.27 and 49.07 (2C, 2NCH₂); 42.05 (NCH₃); 29.57 and 29.27 (2C, 2CH₂piperidine); 13.88 (1C, CH₃)

Example 4. Ethyl (R,S)-(4-chloro-benzoylamino)-(1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-yl)-acetate



Yield last step: 77%. HPLC purity 93.4%

39

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.66 (d, 2H); 7.38 (d, 2H); 6.92 (d, J=9Hz, NH); 5.60 (d, J=9Hz, 1H, CH); 4.12 (q, 2H, OCH₂); 2.90-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.32 (s.b., NCH₃); 1.20 (t, 3H, CH₃)

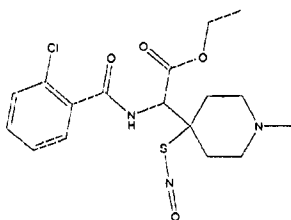
¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 169.40 (C=O); 166.23 (C=O); 138.26 (1C); 131.75 (1C); 128.85 (2C); 128.49 (2C); 62.02 (OCH₂); 61.20 (1C, C4piperidine); 60.38 (1C, CH); 51.12 and 51.05 (2C, 2NCH₂); 45.83 (NCH₃); 33.67 (2C, 2CH₂piperidine); 13.88 (1C, CH₃)

By a process similar to that described in 1g the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-[(4-Chloro-benzoylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 12.40 (s.b., HCl); 7.76 (d, 2H); 7.34 (s.b., 2Hphenyl + NH); 5.60 (d, 1H, CH); 4.12 (q, 2H, OCH₂); 3.90-2.60 (m, 8H piperidine + NCH₃); 1.20 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 168.70 (C=O); 166.76 (C=O); 138.21 (1C); 131.41 (1C); 128.94 (2C); 128.68 (2C); 62.40 (OCH₂); 60.07 (1C, CH); 58.73 (1C, C4piperidine); 50.48 and 50.24 (2C, 2NCH₂); 43.33 (NCH₃); 29.82 (2C, 2CH₂piperidine); 13.80 (1C, CH₃)

Example 5. Ethyl (R,S)-(2-chloro-benzoylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



Yield last step: 91%. HPLC purity 91%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.32 (d, J=8.8Hz, NH); 7.47-7.31 (m, 4H); 5.56 (d, J=8.8Hz, 1H, CH); 4.10 (q, 2H, OCH₂); 3.20-2.50 (m, 8H, piperidine); 2.49 (s, NCH₃); 1.15 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.46 (C=O); 166.98 (C=O); 135.96 (1C); 130.99 (1C); 129.94 (1C); 129.45 (1C); 128.97 (1C); 126.92 (1C); 61.24 (OCH₂); 60.21 (1C,

36

C4piperidine); 59.79 (1C, CH); 50.21 and 50.06 (2C, 2NCH₂); 44.28 (NCH₃); 31.31 and 31.02 (2C, 2CH₂piperidine); 13.84 (1C, CH₃)

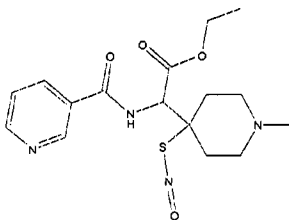
By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-[(2-Chloro-benzoylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-1-methyl-4-**

5 **S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.60 (s.b., HCl); 9.38 (d, J=8.8Hz, NH); 7.47-7.35 (m, 4H); 5.45 (d, J=8.8Hz, 1H, CH); 4.12 (q, 2H, OCH₂); 3.60-2.80 (m, 8H, piperidine); 2.72 (s, NCH₃); 1.15 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.05 (C=O); 167.03 (C=O); 135.81 (1C); 131.05 (1C); 129.95 (1C); 129.44 (1C); 128.95 (1C); 126.91 (1C); 61.54 (OCH₂); 60.29 (1C, CH); 59.07 (1C, C4piperidine); 49.15 and 48.98 (2C, 2NCH₂); 42.05 (NCH₃); 29.46 (2C, 2CH₂piperidine); 13.86 (1C, CH₃)

15 **Example 6. Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate**



Yield last step: 76%. HPLC purity 95.2%

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8.96 (s.b., 1H); 8.74 (s.b., 1H); 8.04 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 6.99 (d, NH); 5.64 (d, 1H, CH); 4.14 (q, 2H, OCH₂); 3.00-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.32 (s.b., NCH₃); 1.24 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 169.28 (C=O); 165.54 (C=O); 152.77 (1C); 148.17 (1C); 134.97 (1C); 129.19 (1C); 123.45 (1C); 62.16 (OCH₂); 61.20 (1C, C4piperidine); 60.51 (1C, CH); 51.11 (2C, 2NCH₂); 45.94 (NCH₃); 33.97 and 33.84 (2C, 2CH₂piperidine); 13.92 (1C, CH₃)

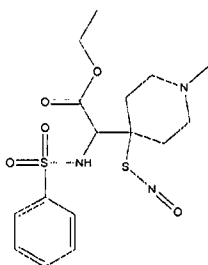
25 By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-{Ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**



¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.60 (s.b., HCl); 9.54 (d, NH); 9.11 (s.b., 1H); 8.84 (m, 1H); 8.47 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 5.53 (d, 1H, CH); 4.11 (q, 2H, OCH₂); 3.43 (s.b., 2H piperidine); 3.00 (s.b., 6H, piperidine); 2.73 (s.b., NCH₃); 1.15 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.05 (C=O); 165.26 (C=O); 149.32 (1C); 146.38 (1C); 139.12 (1C); 130.24 (1C); 124.57 (1C); 61.61 (OCH₂); 60.35 (1C, CH); 59.22 (1C, C4piperidine); 49.15 and 48.99 (2C, 2NCH₂); 41.95 (NCH₃); 29.46 and 29.00 (2C, 2CH₂piperidine); 13.84 (1C, CH₃)

Example 7. Ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



Yield last step: 99%. HPLC purity 96%

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.75 (s.b., NH); 7.76-7.53 (m, 5H); 4.61 (s.b., 1H, CH); 3.58 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.15 (s, NCH₃); 0.83 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.12 (C=O); 140.36 (1C); 132.65 (1C); 128.99 (2C); 126.57 (2C); 63.58 (1C, CH); 60.86 (OCH₂ + C4piperidine); 50.63 and 50.56 (2C, 2NCH₂); 45.61 (NCH₃); 31.61 (2C, 2CH₂piperidine); 13.39 (1C, CH₃)

As way of example of different salts which may be used in the invention several salts of compound 7 have been prepared (examples 7a to 7m). The method followed is analogous to that of example 1g.

Example 7a (R,S)-4-(Benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride

1.66g (4.13 mmol) of the product **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate** were dissolved in 50 ml of Et₂O and 5 ml of EtOH, and 5.9ml of a 0.7M solution of hydrochloric acid in ethanol (4.13 mmol) were

28

added and a reddish-green solid precipitated, which was filtered and dried. 1.63g (Yield:91%), with an HPLC purity of 100%, were thus obtained

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.40 (s.b., HCl); 8.85 (d, NH); 7.76-7.53 (m, 5H);
5 4.47 (d, 1H, CH); 3.67 (q, 2H, OCH₂); 3.50-2.60 (m, 8H, piperidine); 2.70 (s, NCH₃);
0.86 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.47 (C=O); 140.17 (1C); 132.78 (1C); 129.05
(2C); 126.63 (2C); 64.21 (1C, CH); 61.35 (OCH₂); 58.92 (1C, C4piperidine); 49.08 and
48.86 (2C, 2NCH₂); 42.03 (NCH₃); 29.67 and 28.81 (2C, 2CH₂piperidine); 13.43 (1C,
10 CH₃)

Example 7b. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride

2g (5 mmol) of the product **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate** were dissolved in 10 ml of EtOH and 7.4ml
15 of a 0.81M solution of hydrochloric acid in ethanol (6 mmol) were added and a reddish-green solid precipitated. It was cooled at 5°C for 5 minutes and it was filtered and dried. 1.63g (Yield:74.4%) of a product identical to that obtained in Example 7b and with an HPLC purity of 95.5% were thus obtained.

20

Example 7c. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride

2g (5 mmol) of the product **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate** were dissolved in 20 ml of EtOH and 455μL
25 of concentrated hydrochloric acid (36%) were added. It was externally cooled with an ice bath and a reddish-green solid precipitated, which was kept stirring at 5°C for 10 minutes and was then filtered and dried. 1.33g (Yield:60.7%) of a product identical to that obtained in Example 7b and with an HPLC purity of 97.3% were thus obtained.

30

39

The following salts of the product of **Example 7a** were obtained by following a process similar to that described in **Example 7b** and substituting hydrochloric acid with the corresponding organic or inorganic acid:

5 **Example 7d. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium acetate.**

Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 285 μ L of glacial acetic acid, 0.84g of the product of the example with an HPLC purity of 92.2% were obtained.

10

A 2nd fraction of 1.35g and an HPLC purity of 73.7% was obtained by concentrating the filtrate liquids.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.85 (s.b., NH); 7.76-7.53 (m, 5H); 4.61 (d, 1H, CH); 3.58 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.10 (m, 8H, piperidine); 2.16 (s, NCH₃); 1.88 (s, CH₃, acetic); 0.83 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 172.05 (C=O); 168.13 (C=O); 140.39 (1C); 132.66 (1C); 129.01 (2C); 126.59 (2C); 63.61 (1C, CH); 60.91 and 60.86 (2C, OCH₂ and C4piperidine); 50.60 and 50.53 (2C, 2NCH₂); 45.54 (NCH₃); 31.59 (2C, 2CH₂piperidine); 21.09 (1C, CH₃); 13.41 (1C, CH₃)

20 **Example 7e. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium mesylate.**

25 Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-Benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 324 μ L of methanesulfonic acid, 2.2g (Yield:88.4%) of the product of the example with an HPLC purity of the 88.6% were obtained.

20

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.90-9.60 (s.b., SO₃H); 8.90 (d, NH); 7.76-7.53 (m, 5H); 4.55 (d, 1H, CH); 3.56 (q, 2H, OCH₂); 3.10-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.79 (s, NCH₃); 2.37 (s, 3H, CH₃SO₃H); 0.83 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.66 (C=O); 140.22 (1C); 132.87 (1C); 129.13 (2C); 126.65 (2C); 63.93 (1C, CH); 61.32 (OCH₂); 58.59 (1C, C4piperidine); 49.44 and 49.26 (2C, 2NCH₂); 42.44 (NCH₃); 39.77 (1C, CH₃SO₃H); 29.36 and 29.16 (2C, 2CH₂piperidine); 13.43 (1C, CH₃).

Example 7f. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium nitrate.

Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-Benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 380 µL of 60% nitric acid, 1.6g of the product of the example with an HPLC purity of 91.5% were obtained.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.80-9.50 (s.b., NO₃H); 8.90 (d, NH); 7.76-7.53 (m, 5H); 4.55 (d, 1H, CH); 3.56 (q, 2H, OCH₂); 3.10-2.40 (m, 8H, piperidine); 2.79 (s, NCH₃); 0.81 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.65 (C=O); 140.22 (1C); 132.86 (1C); 129.11 (2C); 126.65 (2C); 63.84 (1C, CH); 61.29 (OCH₂); 58.51 (1C, C4piperidine); 49.45 and 49.30 (2C, 2NCH₂); 42.41 (NCH₃); 29.22 (2C, 2CH₂piperidine); 13.39 (1C, CH₃).

Example 7g. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium sulfate.

Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 140 µL of 95% sulfuric acid, 2.2g of the product of the example with an HPLC purity of 84.7% were obtained.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.90-8.70 (s.b., NH); 7.80-7.50 (m, 5H); 4.59 (s.b., 1H, CH); 3.56 (q, 2H, OCH₂); 3.30-2.40 (m, 8H, piperidine); 2.53 (s, NCH₃); 0.82 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.88 (C=O); 140.30 (1C); 132.78 (1C); 129.07 (2C); 126.64 (2C); 63.54 (1C, CH); 61.14 (OCH₂); 59.59 (1C, C4piperidine); 49.86 and 49.73 (2C, 2NCH₂); 43.68 (NCH₃); 30.28 (2C, 2CH₂piperidine); 13.42 (1C, CH₃).

5 **Example 7h. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium bisulfate.**

Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 280 µL of 95% sulfuric acid, 2.3g of the product of the example with HPLC purity of 89.7% were obtained.

10

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.80-9.20 (s.b., H₂SO₄); 8.85 (d, NH); 7.80-7.50 (m, 5H); 4.56 (d, 1H, CH); 3.56 (q, 2H, OCH₂); 3.60-2.40 (m, 8H, piperidine); 2.80 (s, NCH₃); 0.82 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.65 (C=O); 140.23 (1C); 132.86 (1C); 129.12 (2C); 126.65 (2C); 63.54 (1C, CH); 61.29 (OCH₂); 58.57 (1C, C4piperidine); 49.21 (2C, 2NCH₂); 43.32 (NCH₃); 29.24 (2C, 2CH₂piperidine); 13.41 (1C, CH₃).

15

Example 7i. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium phosphate diacid.

20 Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 340 µL of 85% orthophosphoric acid, 2.3g of the product of the example with an HPLC purity of 89.8% were obtained.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.60-8.80 (s.b., 4H, 3H of H₃PO₄ and 1H of NH); 7.80-7.50 (m, 5H); 4.57 (d, 1H, CH); 3.60 (q, 2H, OCH₂); 3.20-2.40 (m, 8H, piperidine); 2.44 (s, NCH₃); 0.82 (t, 3H, CH₃)

25

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.93 (C=O); 140.34 (1C); 132.75 (1C); 129.07 (2C); 126.65 (2C); 63.57 (1C, CH); 61.14 (OCH₂); 59.91 (1C, C4piperidine); 49.75 and 49.64 (2C, 2NCH₂); 43.86 (NCH₃); 30.59 and 30.38 (2C, 2CH₂piperidine); 13.45 (1C, CH₃).

30

Example 7j. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium lactate.

Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 406 μL of ($\pm$)lactic acid, 1.13g of the
5 product of the example with an HPLC purity of 80.5% were obtained.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8.90-8.20 (s.b., NH); 7.80-7.50 (m, 5H); 4.60 (s.b., 1H, CH); 3.95 (m, 1H, CH); 3.60 (q, 2H, OCH_2); 3.00-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.29 (s, NCH_3); 1.30-1.00 (m, 3H, CH_3); 0.82 (t, 3H, CH_3)

10 **^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz):** 176.47 ($\text{C}=\text{O}$); 168.01 ($\text{C}=\text{O}$); 140.35 (1C); 132.69 (1C); 129.02 (2C); 126.59 (2C); 65.83 (1C, CH); 63.57 (1C, CH); 60.98 (OCH_2); 60.39 (1C, C4piperidine); 50.16 (2C, 2NCH_2); 44.77 (NCH_3); 31.04 (2C, 2CH_2 piperidine); 20.50 (1C, CH_3); 13.45 (1C, CH_3).

15 **Example 7k. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium citrate.**

Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 0.96g of citric acid, 1.69g of the product
of the example with an HPLC purity of 96.0% were obtained.

20

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 10.40-9.20 (s.b., 3H, CO_2H); 8.90-8.60 (s.b., NH); 7.80-7.50 (m, 5H); 4.61 (s.b., 1H, CH); 3.59 (m, 2H, OCH_2); 3.30-2.20 (m, 15H, 8H, piperidine, 3H of NCH_3 and 4H CH_2 of citric acid); 0.81 (t, 3H, CH_3)

25 **^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz):** 176.06 ($\text{C}=\text{O}$); 171.37 (2C= O); 167.86 ($\text{C}=\text{O}$); 140.30 (1C); 132.78 (1C); 129.08 (2C); 126.62 (2C); 71.763 (1C, C-OH); 63.47 (1C, CH); 61.12 (OCH_2); 59.51 (1C, C4piperidine); 49.81 and 49.70 (2C, 2NCH_2); 43.68 and 43.57 (2C, 2CH_2); 40.76 (NCH_3); 30.17 (2C, 2CH_2 piperidine); 13.41 (1C, CH_3).

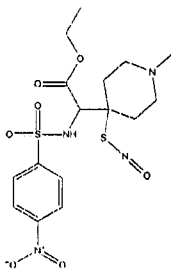
30 **Example 7l. (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium salicylate.**

V3

Starting from 2g (5mmol) of **ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate** and 0.69g of salicylic acid, 1.32g of the product of the example with an HPLC purity of 90.4% were obtained.

- 5 ¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.90-8.70 (s.b., NH); 7.80-7.50 (m, 6H); 7.30-7.20 (m, 1H); 6.80-6.60 (m, 2H); 4.61 (s.b., 1H, CH); 3.59 (m, 2H, OCH₂); 3.60-2.50 (m, 8H, piperidine); 2.70(s, 3H, NCH₃); 0.82 (t, 3H, CH₃)
- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 172.89 (C=O); 167.72 (C=O); 161.95 (1C, C-OH, salicylic); 140.22 (1C); 132.78 (1C); 132.70 (1C, salicylic); 130.26 (1C, salicylic);
- 10 129.06 (2C); 126.64 (2C); 118.26 (1C, salicylic); 117.18 (1C, salicylic); 116.13 (1C, salicylic); 63.56 (1C, CH); 61.22 (OCH₂); 59.23 (1C, C4piperidine); 49.24 and 49.10 (2C, 2NCH₂); 42.57 (NCH₃); 29.84 and 29.10 (2C, 2CH₂piperidine); 13.40 (1C, CH₃).

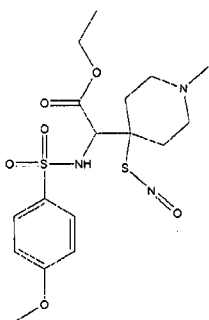
- 15 **Example 8. Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-(4-nitro-benzenesulfonylamino)-acetate**



Yield last step: 46%. HPLC purity: 96.2%

- ¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.39 (d, J=8.8Hz, 2H); 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H); 4.68
- 20 (s, 1H, CH); 3.66 (q, 2H, OCH₂); 3.00-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.32 (s, NCH₃); 0.83 (t, 3H, CH₃).
- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.79 (C=O); 149.68 (1C); 145.89 (1C); 128.29
- (2C); 124.38 (2C); 63.75 (1C, CH); 61.26 (OCH₂); 60.27 (1C; C4piperidine); 50.12 and 50.01 (2C, 2NCH₂); 44.46 (NCH₃); 31.14 and 30.96 (2C, 2CH₂piperidine); 13.40 (1C,
- 25 CH₃).

Example 9. Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-(4-methoxy-benzenesulfonylamino)-acetate



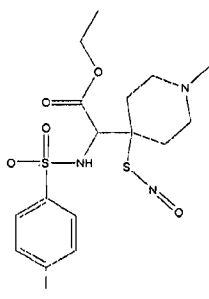
Yield last step: 92%. HPLC purity 97.7%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.55 (s.b., 1H, NH); 7.67 (d, J=7.8Hz, 2H); 7.05 (d, J=7.8Hz, 2H); 4.57 (s, 1H, CH); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.62 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.14 (s, NCH₃); 0.86 (t, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.37 (C=O); 162.42 (1C, C-O); 132.04 (1C, C-SO₂); 128.89 (2C); 114.09 (2C); 63.58 (1C, CH); 60.95 and 60.87 (OCH₂ + C4piperidine); 55.67 (1C, OCH₃); 50.70 and 50.64 (2C, 2NCH₂); 45.64 (NCH₃); 31.69 (2C, 2CH₂piperidine); 13.41 (1C, CH₃).

10

Example 10. Ethyl (R,S)-(4-methyl-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-yl)-acetate



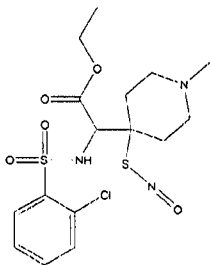
Yield last step: 93%. HPLC purity 94.8%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.65 (s.b., 1H, NH); 7.63 (d, J=8Hz, 2H); 7.34 (d, J=8Hz, 2H); 4.59 (s, 1H, CH); 3.62 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.35 (s, 3H, CH₃); 2.14 (s, NCH₃); 0.84 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.20 (C=O); 142.99 (1C, C-C); 137.50 (1C, C-SO₂); 129.36 (2C); 126.65 (2C); 63.53 (1C, CH); 60.88 and 60.86 (OCH₂ + C4piperidine); 50.63 and 50.56 (2C, 2NCH₂); 45.58 (NCH₃); 31.58 (2C, 2CH₂piperidine); 20.91 (1C, CH₃); 13.33 (1C, CH₃)

V/S

Example 11. Ethyl (R,S)-(2-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-yl)-acetate

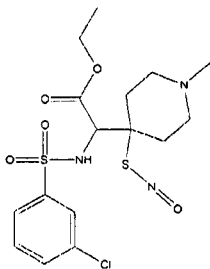


Yield last step: 80%. HPLC purity: 89.3 %

5 **¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 8.90 (s.b., NH); 7.92 (d, 1H); 7.64-7.42 (m, 3H); 4.69 (s, 1H, CH); 3.80 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.17 (s, NCH₃); 0.94 (t, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.23 (C=O); 137.37 (1C, C-Cl); 134.38 (1C, C-SO₂); 131.68 (1C); 130.90 (1C); 130.80 (1C); 127.58 (1C); 63.78 (1C, CH); 61.14 (OCH₂); 60.94 (1C, C4piperidine); 50.62 and 50.52 (2C, 2NCH₂); 45.52 (NCH₃); 31.56 (2C, 2CH₂piperidine); 13.52 (1C, CH₃).

Example 12. Ethyl (R,S)-(3-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-yl)-acetate



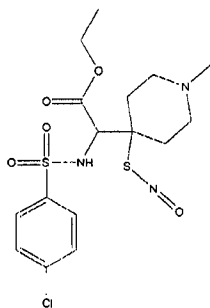
15

Yield last step: 76%. HPLC purity 99.9%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 7.76-7.53 (m, 4H); 4.63 (s.b., 1H, CH); 3.63 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.25 (s, NCH₃); 0.86 (t, 3H, CH₃)

20 **¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 167.93 (C=O); 142.25 (1C); 133.69 (1C); 132.65 (1C); 131.15 (1C); 126.26 (1C); 125.27 (1C); 63.71 (1C, CH); 61.14 (OCH₂); 60.57 (C4piperidine); 50.34 and 50.25 (2C, 2NCH₂); 45.98 (NCH₃); 31.44 and 31.21 (2C, 2CH₂piperidine); 13.40 (1C, CH₃)

Example 13. Ethyl (R,S)-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-yl)-acetate



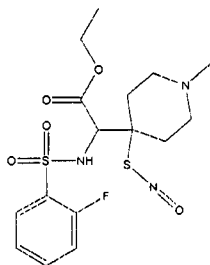
Yield last step: 88%. HPLC purity 95.8%

- 5 **¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 7.76 (d, J=9Hz, 2H); 7.62 (d, J=9Hz, 2H); 4.63 (s, 1H, CH); 3.66 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.16 (s, NCH₃); 0.86 (t, 3H, CH₃)
- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 168.09 (C=O); 139.28 (1C, C-Cl); 137.65 (1C, C-SO₂); 129.11 (2C); 128.60 (2C); 63.67 (1C, CH); 61.00 (OCH₂); 60.79 (1C, C4piperidine); 50.62 and 50.55 (2C, 2NCH₂); 45.53 (NCH₃); 31.72 (2C, 2CH₂piperidine); 13.36 (1C, CH₃)
- 10

By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-(4-Chloro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

- 15 **¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 8.90 (s.b., 1H, NH); 7.76 (d, J=8Hz, 2H); 7.65 (d, J=8Hz, 2H); 4.58 (s.b., 1H, CH); 3.70 (q, 2H, OCH₂); 3.40-2.60 (m, 8H, piperidine); 2.70 (s, NCH₃); 0.88 (t, 3H, CH₃)
- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 167.51 (C=O); 139.08 (1C, C-Cl); 137.71 (1C, C-SO₂); 129.19 (2C); 128.63 (2C); 63.00 (1C, CH); 61.42 (OCH₂); 58.92 (1C, C4piperidine); 49.04 and 48.88 (2C, 2NCH₂); 42.05 (NCH₃); 29.61 and 29.11 (2C, 2CH₂piperidine); 13.36 (1C, CH₃)
- 20

Example 14. (R,S)-4-(2-Fluoro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-yl)-acetate



By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-(2-Fluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-**

5 **methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

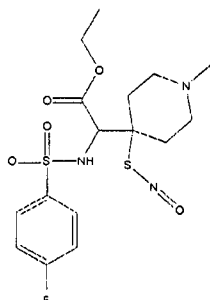
Yield last step: 89%. HPLC purity 95.4%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.10 (s.b., NH); 7.80-7.65 (m, 2H); 7.44-7.30 (m, 2H); 4.68 (s, 1H, CH); 3.80 (q, 2H, OCH₂); 3.10 (s.b., 2H, piperidine); 2.75-2.40 (m, 6H, piperidine); 2.48 (s, NCH₃); 0.94 (t, 3H, CH₃)

10 **¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz):** 167.88 (C=O); 160.60 and 155.54 (1C, C-F); 135.81 and 135.64 (1C, C-SO₂); 129.90 (1C); 128.11 and 127.83 (1C); 124.86 and 124.78 (1C); 117.29 and 116.87 (1C); 63.86 (1C, CH); 61.38 (OCH₂); 59.85 (1C, C4piperidine); 49.63 (2C, 2NCH₂); 43.47 (NCH₃); 30.48 and 30.21 (2C, 2CH₂piperidine); 13.50 (1C, CH₃)

15

Example 15. Ethyl (R,S)-(4-fluoro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-yl)-acetate



20 Yield last step: 95%. HPLC purity 99.4%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.80 (s.b., NH); 7.84-7.77 (m, 2H); 7.44-7.36 (m, 2H); 4.61 (s, 1H, CH); 3.66 (q, 2H, OCH₂); 2.75-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.15 (s, NCH₃); 0.86 (t, 3H, CH₃)

VPS

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.15 (C=O); 166.76 and 161.77 (1C, C-F); 136.83 and 136.76 (1C, C-SO₂); 129.80 and 129.61 (2C); 116.37 and 115.92 (2C); 63.62 (1C, CH); 60.99 (OCH₂); 60.88 (1C, C4piperidine); 50.64 and 50.56 (2C, 2NCH₂); 45.61 (NCH₃); 31.73 and 31.65 (2C, 2CH₂piperidine); 13.42 (1C, CH₃)

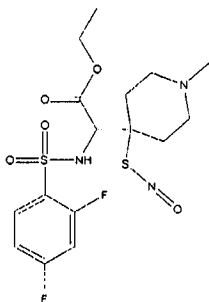
5 By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)- 4-(4-Fluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.80 (s.b., NH); 7.81 (s.b., 2H); 7.40 (s.b., 2H); 4.56 (s.b., 1H, CH); 3.69 (q, 2H, OCH₂); 3.60-2.60 (m, 8H, piperidine); 2.68 (s, NCH₃); 0.88 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.01 (C=O); 166.85 and 161.86 (1C, C-F); 136.70 and 136.64 (1C, C-SO₂); 129.91 and 129.72 (2C); 116.46 and 116.01 (2C); 63.66 (1C, CH); 61.44 (OCH₂); 59.02 (1C, C4piperidine); 49.10 and 48.92 (2C, 2NCH₂); 42.12 (NCH₃); 29.71 and 29.16 (2C, 2CH₂piperidine); 13.46 (1C, CH₃)

15

Example 16. Ethyl (R,S)-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate



Yield last step: 52%. HPLC purity 98.4%

20 ¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 7.78 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 4.64 (s, 1H, CH); 3.76 (q, 2H, OCH₂); 2.75-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.15 (s, NCH₃); 0.95 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.97 (C=O); 168.76 and 161.56 (1C, C-F); 161.30 and 156.45 (1C, C-F); 131.96 and 131.74 (1C, CH); 126.33 and 126.26 (1C, C-SO₂); 111.97 and 111.54 (1C, CH); 106.04, 105.51 and 104.99 (1C, C-H); 64.28 (1C, CH); 61.47 (OCH₂); 60.86 (1C, C4piperidine); 50.84 and 50.76 (2C, 2NCH₂); 45.71 (NCH₃); 31.87 and 31.81 (2C, 2CH₂piperidine); 13.57 (1C, CH₃)

25

49

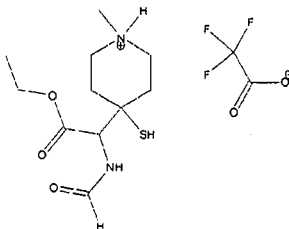
By a process similar to that described in 1g the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-(2,4-Difluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.50 (s.b. 1H, HCl); 9.20 (s.b., NH); 7.82 (m, 1H);
5 7.52 (m, 1H); 7.24 (m, 1H); 4.60 (s, 1H, CH); 3.90 (q, 2H, OCH₂); 3.50-2.60 (m, 8H, piperidine); 2.71 (s, NCH₃); 0.99 (t, 3H, CH₃)
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.62 (C=O); 167.84; 167.62; 162.79 and 162.55 (1C, C-F); 161.60; 161.34; 156.49 and 156.23 (1C, C-F); 132.17 and 131.96 (1C, CH); 124.92 and 124.57 (1C, C-SO₂); 112.38 and 112.00 (1C, CH); 106.34; 105.83 and
10 105.31 (1C, C-H); 64.37 (1C, CH); 61.76 (OCH₂); 59.07 (1C; C4piperidine); 49.15 and 48.91 (2C, 2NCH₂); 42.01 (NCH₃); 29.87 and 28.94 (2C, 2CH₂piperidine); 13.57 (1C, CH₃)

15

Example 17.

a) Synthesis of (R,S)-4-(Ethoxycarbonyl-formylamino-methyl)-4-mercapto-1-methyl-piperidinium trifluoroacetate



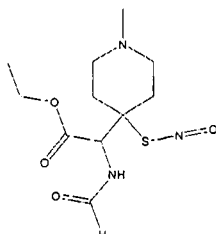
20 The product of the title is obtained starting from the product obtained in example 1b and proceeding as described in example 1e.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 10.20-9.80(s.b., 1H, CO₂H); 8.80-8.40 (s.b., 1H, NH); 8.13 (s, 1H, CHO); 4.60 (d, 1H, CH); 4.14 (q, 2H, OCH₂); 3.50-3.10 (m, 5H, 4Hpiperidine and SH); 2.79 (s, 3H, NCH₃); 2.10-1.70 (m, 4Hpiperidine); 1.21 (t, 3H,
25 CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.46 (C=O); 161.44 (C=O); 158.99 and 158.27 (CO₂H); 118.84 and 113.03 (CF₃); 62.07 (1C, CH); 61.19 (OCH₂); 49.53 and 49.38

(2C, 2 NCH₂); 46.46 (1C, C4piperidine); 42.44 (NCH₃); 33.12 and 32.50 (2C, 2CH₂); 13.98 (1C, CH₃)

b) Synthesis of Ethyl (R,S)-formylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



The product of the title is obtained starting from (R,S)-4-(Ethoxycarbonyl-formylamino-methyl)-4-mercapto-1-methyl-piperidinium trifluoroacetate and proceeding as described in example 1f.

- 10 ¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.90 (d, NH); 8.09 (s, 1H, CHO); 5.35 (d, J=9.6Hz, 1H, CH); 4.05 (q, 2H, OCH₂); 2.80-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.17 (s, 3H, NCH₃); 1.15 (t, 3H, CH₃)
- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.77 (C=O); 161.38 (C=O); 61.22 (1C, C4piperidine); 60.98 (OCH₂); 57.94 (1C, CH); 50.72 and 50.62 (2C, 2NCH₂); 45.64 (NCH₃); 32.31 and 32.14 (2C, 2CH₂); 13.80 (1C, CH₃)
- 15

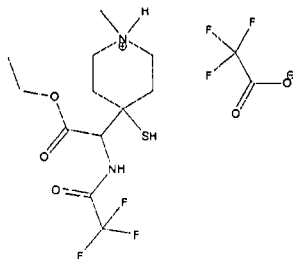
By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-(Ethoxycarbonyl-formylamino-methyl)-1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidinium chloride**

- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.16 (C=O); 161.53 (C=O); 61.67 (OCH₂); 59.11 (1C, CH); 58.48 (1C, C4piperidine); 48.94 (2C, 2NCH₂); 41.97 (NCH₃); 29.73 and 29.37 (2C, 2CH₂); 13.81 (1C, CH₃)
- 20

Example 18.

- a) Synthesis of (R,S)-4-[Ethoxycarbonyl-(2,2,2-trifluoro-acetyl-amino)-methyl]-4-mercapto-1-methyl-piperidinium trifluoroacetate**
- 25

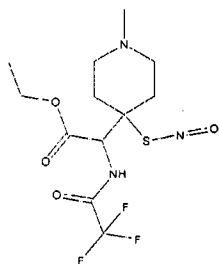
47



The product of the title is obtained starting from the product obtained in Example 1c and proceeding as described in Example 1e.

- 5 ¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.84 (d, 1H, NH); 4.72 (d, 1H, CH); 4.17 (q, 2H, OCH₂); 3.70-3.10 (m, 5H, 4Hpiperidine and SH); 2.76 (s, 3H, NCH₃); 2.20-1.80 (m, 4Hpiperidine); 1.21 (t, 3H, CH₃)

- b) Synthesis of Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-(2,2,2-trifluoro-acetyl-amino)-acetate
- 10



- The product of the title is obtained starting from (R,S)-4-[Ethoxycarbonyl-(2,2,2-trifluoro-acetyl-amino)-methyl]-4-mercapto-1-methyl-piperidinium trifluoroacetate and proceeding as described in Example 1f.
- 15

Yield: 84% HPLC purity 95%

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.10 (d, NH); 5.37 (d, 1H, CH); 4.15 (q, 2H, OCH₂); 2.90-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.33 (s, 3H, NCH₃); 1.24 (t, 3H, CH₃)

- ¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 167.89 (C=O); 159.00 (C=O); 118.42 and 112.69 (CF₃); 62.61 (OCH₂); 60.83 (1C, C4piperidine); 60.54 (1C, CH); 50.99 (2C, 2NCH₂); 45.91 (NCH₃); 33.85 and 33.75 (2C, 2CH₂); 13.87 (1C, CH₃)
- 20

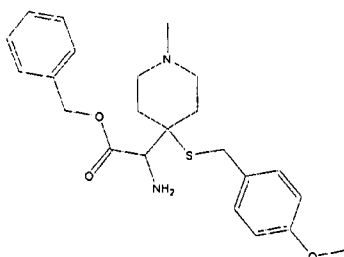
By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained:

52

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 12.20 (HCl); 7.94 (d, NH); 5.50 (d, 1H, CH); 4.22 (q, 2H, OCH₂); 3.90-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.86 (s, 3H, NCH₃); 1.24 (t, 3H, CH₃)

Example 19.

- 5 a) Synthesis of Benzyl amino-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate

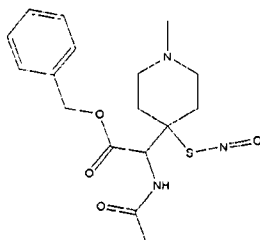


The product of the title is obtained starting from the product obtained in
10 Example 1c by treatment with benzyl alcohol at 100°C.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 7.41-7.33 (m, 5H); 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H); 6.79 (d, J=8.8Hz, 2H); 5.14 (s, 2H, OCH₂Ph); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 3.60-3.40 (m, CH + SCH₂); 2.50 (s.b., 2H, NH₂); 2.40-2.20 (m, 2H, piperidine); 2.15 (s, 3H, NCH₃); 2.10-1.50 (m, 6H, piperidine).

- 15 ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 173.34 (C=O); 158.13 (C-O); 135.90 (1C, C-CH₂O); 130.15 (2C); 129.28 (1C C-CH₂S); 128.41-128.07 (5C); 113.73 (2C, CH); 65.67 (OCH₂); 61.93 (1C, CH); 54.99 (1C, OCH₃); 51.20 and 50.58 (3C, 2NCH₂ and C4piperidine); 45.86 (NCH₃); 30.29 and 30.15 (3C, 2CH₂ and S-CH₂)

- 20 b) Synthesis of Benzyl (R,S)-acetyl-amino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



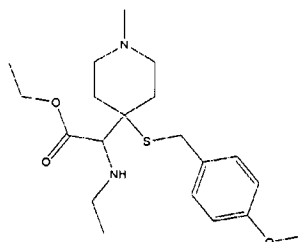
The product of the title is obtained starting from the product obtained in 19a and following the processes described in 1d to 1f.

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.34-7.21 (m, 5H); 6.64 (d, NH); 5.50 (d, 1H, CH); 5.02 (s, 2H, OCH₂); 2.90-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.36 (s, NCH₃); 2.08 (s, 3H, COCH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 170.23 (CO); 169.41 (C=O); 134.46 (1C); 128.49 (5C); 67.49 (OCH₂); 60.43 (C4piperidine); 59.78 (1C, CH); 51.02 and 50.87 (2C, 2NCH₂);
5 45.49 (NCH₃); 33.07 and 32.59 (2C, 2CH₂piperidine); 23.03 (1C, CH₃)

Example 20.

a) Synthesis of Ethyl amino-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsufanil)-piperidin-4-yl]-acetate



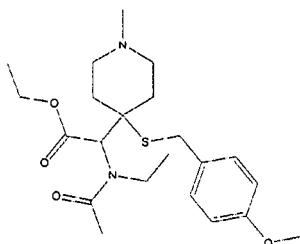
Starting from 10 g (28.37 mmol) of the product obtained in Example 1c by reductive amination with acetaldehyde (1.4 g; 31.2 mmol) and sodium cyanoborohydride (1.8 g; 30 mmol) in ethanol and after subjecting the crude reaction
15 product to column chromatography on silica gel and eluting with dichloromethane, 5.4 g of the product of the title are obtained after concentrating to dryness.

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H); 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H); 4.15 (q, 2H, OCH₂); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.62 (d, 2H, SCH₂); 3.36-3.20 (m, 2H, NH + CH); 2.60-2.20 (m, 6H, 4Hpiperidine + NCH₂); 2.14 (s, 3H, NCH₃); 2.10-1.50 (m, 4H, piperidine); 1.23 (t, 3H, CH₃); 1.00 (t, 3H, CH₃)
20

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 173.21 (C=O); 158.17 (C-O); 130.09 (2C, CH); 129.31 (1C, C-CH₂); 113.77 (2C, CH); 68.72 (1C, CH); 59.91 (OCH₂); 55.00 (1C, OCH₃); 50.54 and 50.20 (3C, 2NCH₂ and C4piperidine); 45.92 (NCH₃); 42.48 (HN-CH₂); 30.77; 30.43 and 30.28 (3C, 2CH₂ and S-CH₂); 15.21(1C, CH₃); 14.20 (1C, CH₃)
25

b) Synthesis of Ethyl (acetyl-ethyl-amino)-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate

sh

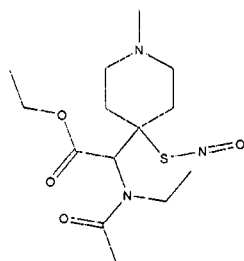


3.8 g (10 mmol) of the product obtained in a) are subjected to reflux in 50 ml of acetic anhydride for 16 hours. It is concentrated to dryness and the residue is dissolved in 50 ml of water and basified with 2N NaOH. It is extracted with 3x100 ml of dichloromethane. The extracts are dried and concentrated and the residue is chromatographed on silica gel. 1.7 g of the product of the title is obtained by eluting with 90/10/1% CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H); 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H); 5.02 (s.b., 1H, CH); 4.10 (m, 2H, OCH₂ + NH); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.62 (s.b., 2H, SCH₂); 3.44 (q, 2H, NCH₂); 2.60-2.20 (m, 4H, 4Hpiperidine); 2.14 (s, 3H, NCH₃); 2.10 (s, 3H, COCH₃); 2.00-1.50 (m, 4H, piperidine); 1.20 (t, 3H, CH₃); 1.05 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 171.29 (C=O); 168.54 (C=O); 158.25 (C-O); 130.18 (2C, CH); 128.96 (1C, C-CH₂); 113.85 (2C, CH); 60.62 (1C, CH); 60.27 (OCH₂); 55.02 (1C, OCH₃); 52.56 (1C, C4piperidine); 50.54 and 50.39 (2C, 2NCH₂); 45.76 (NCH₃); 42.57 (HN-CH₂); 30.73 and 30.57 (3C, 2CH₂ and S-CH₂); 21.39 (1C, COCH₃); 14.65 (1C, CH₃); 13.88 (1C, CH₃)

c) Synthesis of Ethyl (R,S)-(acetyl-ethyl-amino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



20

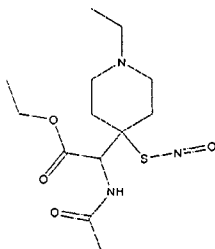
The product of the title is obtained starting from the product obtained in b) and following the processes described in 1e and 1f.

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 5.28 (s.b., 1H, CH); 4.10 (q, 2H, OCH₂); 3.80-3.20 (m, 2H, NCH₂); 3.10-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.39 (s, 3H, NCH₃); 2.17 (s, 3H, COCH₃); 1.28-1.14 (m, 6H, 2CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 172.14 (C=O); 168.12 (C=O); 64.97 (1C, CH); 62.29 (1C, C4piperidine); 61.13 (OCH₂); 51.35 and 50.92 (2C, 2NCH₂); 50.25 (1C, NCH₂); 45.33 (NCH₃); 32.97 and 31.23 (2C, 2CH₂); 21.57 (1C, COCH₃); 14.33 (1C, CH₃); 13.89 (1C, CH₃)

The following products are obtained by following a process similar to that described in example 1 but substituting 1-methyl-4-piperidone with 1-ethyl-4-piperidone or 1-benzyl-4-piperidone in step a):

Example 21. Synthesis of Ethyl (R,S)-acetylamino-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



15

Yield last step: 51% ; HPLC purity: 89.3%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.59 (d, J=9.2Hz, NH); 5.36 (d, J=9.2Hz, 1H, CH); 4.05 (q, 2H, OCH₂); 3.00-2.10 (m, 10H, 8H, piperidine + NCH₂); 1.88 (s, 3H, COCH₃); 1.14-0.98 (m, 6H, 2CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 169.68 (C=O); 169.18 (C=O); 61.45 (1C, C4piperidine); 61.02 (OCH₂); 59.23 (1C, CH); 51.36 (1C, NCH₂); 48.22 and 48.07 (2C, 2NCH₂); 31.93 and 31.42 (2C, 2CH₂); 22.18 (1C, COCH₃); 13.79 (1C, CH₃); 11.53 (1C, CH₃);

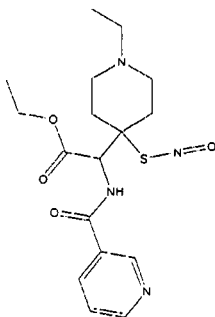
By a process similar to that described in 1g the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-(acetylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

56

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.30 (HCl); 8.66 (d, NH); 5.22 (d, J=9.2Hz, 1H, CH); 4.05 (q, 2H, OCH₂); 3.60-2.60 (m, 10H, 8H, piperidine + NCH₂); 1.86 (s, 3H, COCH₃); 1.14-0.98 (m, 6H, 2CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 169.97 (C=O); 168.60 (C=O); 61.43 (1C); 59.74 (2C, OCH₂+CH); 50.57 (1C, NCH₂); 47.09 and 46.84 (2C, 2NCH₂); 29.28 and 29.22 (2C, 2CH₂); 22.20 (1C, COCH₃); 13.83 (1C, CH₃); 8.85 (1C, CH₃);

Example 22. Synthesis of Ethyl (R,S)-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate



10

Yield last step: 76% ; HPLC purity: 91.3%

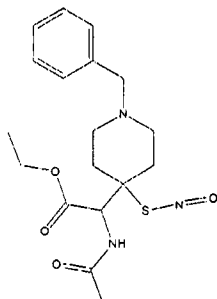
By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-1-Ethyl-4-{ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-**

4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.30 (s.b., HCl); 9.39 (d., J=9Hz, NH); 8.98 (s, 1H, H₂pyridine); 8.73 (d, J=6Hz, 1H, H₆pyridine); 8.24 (d, J=7.2 Hz, 1H, H₄pyridine); 7.53 (dd, J=6Hz, J₂=7.2Hz, 1H, H₅pyridine); 5.52 (d, J=9Hz, 1H, CH); 4.11 (q, 2H, OCH₂); 3.80-2.60 (m, 10H, 8H piperidine +NCH₂); 1.27-1.02 (m, 6H, 2CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.17 (C=O); 166.02 (C=O); 151.61 (1C); 148.35 (1C); 136.54 (1C); 129.42 (1C); 123.58 (1C); 61.56 (OCH₂); 60.31 (1C, CH); 59.78 (1C, C₄piperidine); 50.58 (1C, NCH₂); 47.13 and 46.84 (2C, 2NCH₂); 29.37 and 28.98 (2C, 2CH₂piperidine); 13.84 (1C, CH₃); 8.87 (1C, CH₃)

Example 23. Synthesis of Ethyl (R,S)-acetylamino-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



Yield last step: 86%; HPLC purity: 99.4%

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.55 (d, J=9.2Hz, NH); 7.30-7.23 (m, 5H, phenyl); 5.36 (d, J=9.2Hz, 1H, CH); 4.01 (q, 2H, OCH₂); 3.35 (s, 2H, CH₂); 2.80-2.10 (m, 8H, 8Hpiperidine); 1.88 (s, 3H, COCH₃); 1.08 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 169.93 (C=O); 169.28 (C=O); 138.05 (1C); 128.84 (2C); 128.21 (2C); 126.94 (1C); 61.88 (1C, C4piperidine); 61.72 (OCH₂); 61.00 (1C, NCH₂Ph); 59.30 (1C, CH); 48.68 and 48.55 (2C, 2NCH₂); 32.43 and 31.90 (2C, 2CH₂); 22.22 (1C, COCH₃); 13.80 (1C, CH₃)

10 By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-(Acetylamino-ethyloxycarbonyl-methyl)-1-benzyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidinium chloride**

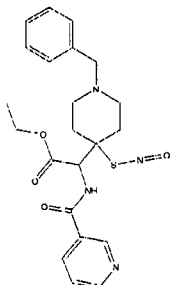
¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.60 (s.b., HCl); 8.66 (d, J=9.2Hz, NH); 7.63-7.37 (m, 5H, phenyl); 5.22 (d, J=9.2Hz, 1H, CH); 4.29 (d, J=4.6Hz, 2H, CH₂Ph); 4.05 (q, 15 2H, OCH₂); 3.40-2.60 (m, 8H, 8Hpiperidine); 1.85 (s, 3H, COCH₃); 1.08 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 169.95 (C=O); 168.58 (C=O); 131.44 (2C); 129.70 (1C); 129.38 (1C); 128.68 (2C); 61.39 (OCH₂); 59.82 (1C, CH); 59.72 (1C, C4piperidine); 58.55 (1C, NCH₂Ph); 47.37 and 47.13 (2C, 2NCH₂); 29.05 (2C, 2CH₂); 22.20 (1C, COCH₃); 13.78 (1C, CH₃)

20

Example 24. Synthesis of Ethyl (R,S)-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate

58

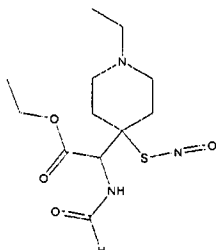


By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-1-Benzyl-4-{ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

- 5 ¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.60 (s.b., HCl); 9.37 (d., J=9Hz, NH); 8.97 (s, 1H, H₂pyridine); 8.72 (d, J=4.4Hz, 1H, H₆pyridine); 8.24 (d, J=7.8 Hz, 1H, H₄pyridine); 7.60-7.42 (m, 6H, H₅pyridine +5HPh); 5.52 (d, J=9Hz, 1H, CH); 4.31 (s.b., 2H, CH₂Ph); 4.09 (q, 2H, OCH₂); 3.80-2.80 (m, 8H, 8Hpiperidine); 1.07 (t, 3H, CH₃)
- 10 ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.16 (C=O); 166.01 (C=O); 151.54 (1C); 148.33 (1C); 136.61 (1C); 131.46 (2C); 129.71 (1C); 129.44 (2C); 128.71 (2C); 123.59 (1C); 61.55 (OCH₂); 60.28 (1C, CH); 59.80 (1C, C₄piperidine); 58.61 (1C, NCH₂); 47.36 and 47.20 (2C, 2NCH₂); 29.27 and 28.81 (2C, 2CH₂piperidine); 13.82 (1C, CH₃).

The following products are obtained by a process similar to that described in 15 example 17 but starting from the corresponding N-ethyl or N-benzylpiperidine compound:

Example 25. Synthesis of Ethyl (R,S)-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-formylamino-acetate



20

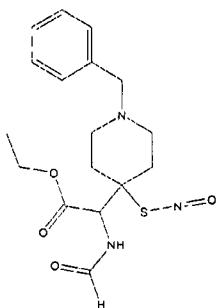
Yield last step: 82%; HPLC purity: 96.2%

5a

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.89 (d, J=9.4Hz, NH); 8.08 (s, 1H, CHO); 5.36 (d, J=9.4Hz, 1H, CH); 4.03 (q, 2H, OCH₂); 2.90-2.00 (m, 10H, 8H, piperidine + NCH₂); 1.06 (t, 3H, CH₃); 0.97 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.76 (C=O); 161.38 (C=O); 61.52 (1C, C4piperidine); 61.20 (OCH₂); 57.81 (1C, CH); 51.43 (1C, NCH₂); 48.33 and 48.21 (2C, 2NCH₂); 32.34 and 32.07 (2C, 2CH₂); 13.78 (1C, CH₃); 11.91 (1C, CH₃);

Example 26. Synthesis of Ethyl (R,S)-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-formylamino-acetate



10

By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-1-Benzyl-4-(ethyloxycarbonyl-formylamino-methyl)-4-S-nitroso-mercapto-piperidinium chloride**

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.60 (s.b., HCl); 8.98 (d, J=9.2Hz, NH); 8.06 (s, 1H, CHO); 7.60-7.39 (m, 5H, phenyl); 5.22 (d, J=9.2Hz, 1H, CH); 4.29 (d, J=4.4Hz, 2H, CH₂Ph); 4.07 (q, 2H, OCH₂); 3.40-2.60 (m, 8H, 8H piperidine); 1.09 (t, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 169.95 (C=O); 168.58 (C=O); 131.44 (2C); 129.70 (1C); 129.38 (1C); 128.68 (2C); 61.39 (OCH₂); 59.82 (1C, CH); 59.72 (1C, C4piperidine); 58.55 (1C, NCH₂Ph); 47.37 and 47.13 (2C, 2NCH₂); 29.05 (2C, 2CH₂); 22.20 (1C, COCH₃); 13.78 (1C, CH₃)

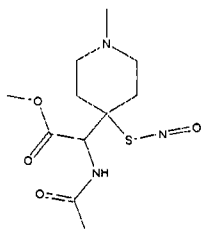
20

The following products are obtained by following a process similar to that described in example 1 but substituting ethyl isocyanoacetate with methyl isocyanoacetate in step a):

25



Example 27. Synthesis of Methyl (R,S)-acetylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate



Yield last step: 50%; HPLC purity: 90.2%

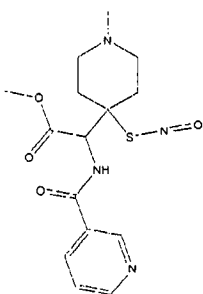
- 5 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8.59 (d, $J=9.2\text{Hz}$, NH); 5.37 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H, CH); 3.57 (s, 3H, OCH_3); 2.80-2.00 (m, 8H, piperidine); 2.17 (s, 3H, NCH_3); 1.88 (s, 3H, COCH_3);
- ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 169.80 (2C, $2\text{C}=\text{O}$); 61.14 (1C, C4 piperidine); 59.33 (1C, CH); 52.02 (OCH_3); 50.74 and 50.61 (2C, 2NCH_2); 45.62 (NCH_3); 32.13 and
- 10 31.84 (2C, 2CH_2); 22.14 (1C, COCH_3)

By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is obtained: **(R,S)-4-(Acetylamino-methyloxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

- ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11.48 (s.b., HCl); 8.71 (d, $J=9.2\text{Hz}$, NH); 5.25 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H, CH); 3.62 (s, 3H, OCH_3); 3.60-2.70 (m, 11H, 8H piperidine + NCH_3); 1.86 (s, 3H, COCH_3);
- ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 169.96 (1C, $\text{C}=\text{O}$); 169.08 (1C, $\text{C}=\text{O}$); 59.76 (1C, CH); 59.20 (1C, C4 piperidine); 52.42 (OCH_3); 49.15 and 48.99 (2C, 2NCH_2); 41.95 (NCH_3); 29.42 and 29.22 (2C, 2CH_2); 22.18 (1C, COCH_3)

20

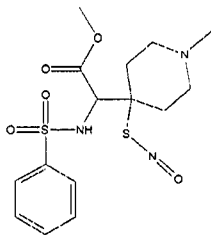
Example 28. Synthesis of Methyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate



¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.20 (d., J=9Hz, NH); 8.91 (s, 1H, H₂pyridine); 8.71 (d, J=6.2Hz, 1H, H₆pyridine); 8.13 (m., 1H, H₄pyridine); 7.48 (m, 1H, H₅pyridine); 5.64 (d, J=9Hz, 1H, CH); 3.63 (s, 3H, OCH₃); 2.80-2.10 (m, 8H, 8Hpiperidine); 2.17(s, 3H, NCH₃)

5 ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.29 (C=O); 164.04 (C=O); 152.21 (1C); 148.82 (1C); 135.62 (1C); 128.16 (1C); 123.27 (1C); 61.38 (1C, C₄piperidine); 60.24 (1C, CH); 52.29(OCH₃); 50.80 and 50.63 (2C, 2NCH₂); 45.63 (1C, NCH₃); 32.22 and 32.04 (2C, 2CH₂piperidine)

10 **Example 29. Methyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate**



Yield last step: 50%; HPLC purity: 95.6%

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.82-7.44 (m, 5H); 4.53 (s, 1H, CH); 3.25 (s, 3H, OCH₃); 2.80-2.20 (m, 8H, piperidine); 2.29 (s, NCH₃)

15 ¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 169.02 (C=O); 139.17 (1C); 132.98 (1C); 129.03 (2C); 127.38 (2C); 64.18 (1C, CH); 60.12 (1C, C₄piperidine); 52.30 (1C, OCH₃); 51.02 and 50.91 (2C, 2NCH₂); 45.85 (NCH₃); 33.61 and 33.10 (2C, 2CH₂piperidine)

By a process similar to that described in 1g, the corresponding hydrochloride is
20 obtained: **(R,S)-4-(Benzenesulfonylamino-methoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride**

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 11.47 (s.b., 1H, HCl); 8.86 (d, J=10.4Hz, 1H, NH); 7.83-7.51 (m, 5H); 4.51 (d, J=10.4Hz, 1H, CH); 3.22 (s, 3H, OCH₃); 3.60-2.70 (m, 11H, 8H piperidine + NCH₃)

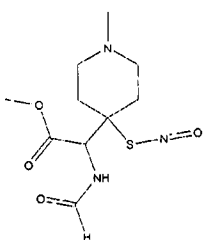
25 ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.98 (C=O); 139.97 (1C); 132.76 (1C); 129.02 (2C); 126.59 (2C); 64.22 (1C, CH); 58.84 (1C, C₄piperidine); 52.18 (1C, OCH₃); 49.08 and 48.85 (2C, 2NCH₂); 41.98 (NCH₃); 29.69 and 28.60 (2C, 2CH₂piperidine)

62

The following product is obtained by a process similar to that described in example 17 but starting from the corresponding compound with methyl ester instead of ethyl ester:

5

Example 30. Synthesis of Methyl (R,S)-formylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate

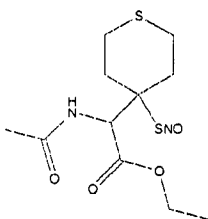


10 ¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.91 (d, J=9.6Hz, NH); 8.08 (s, 1H, CHO); 5.38 (d, J=9.6Hz, 1H, CH); 3.60 (s, 3H, OCH₃); 2.90-2.10 (m, 11H, 8Hpiperidine + NCH₃)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.47 (C=O); 161.19 (C=O); 60.88 (1C, C4piperidine); 57.85 (1C, CH); 54.88 (1C, OCH₃); 50.66 and 50.55 (2C, 2NCH₂); 45.48 (NCH₃); 32.13 (2C, 2CH₂piperidine)

15

Example 31. Synthesis of Ethyl (R,S)-acetylamino-(4-nitrosomercapto-tetrahydrothiopyran-4-yl)-acetate



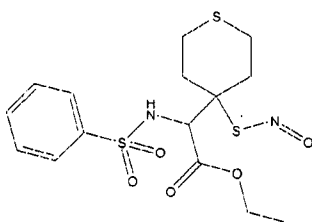
20 The product of the example is obtained by following a process similar to that described in examples 1a-1f and starting from the 4-tetrahydrothiopyranone.

¹H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): 6.44 (d, NH); 5.42 (d, J=9.6Hz, 1H, CH); 4.10 (q, 2H, OCH₂); 3.20-2.40 (m, 8H, thiopyran); 2.13 (s, 3H, COCH₃); 1.17 (t, 3H, CH₃)

63

¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 170.13 (C=O); 169.32 (C=O); 62.36 (1C, C4thiopyran); 61.81 (1C, OCH₂); 59.58 (1C, CH); 34.78 and 34.38 (2C, 2CH₂); 23.62 and 23.56 (2C, 2CH₂); 22.99 (1C, COCH₃); 13.77 (1C, CH₃)

5 **Example 32. Synthesis of Ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(4-nitrosomercapto-tetrahydro-thiopyran-4-yl)-acetate**



¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 168.30 (C=O); 139.07 (1C); 132.90 (1C); 128.86 (2C); 127.07 (2C); 63.93 (1C, CH); 61.79 (1C, C4thiopyran); 61.50 (1C, OCH₂); 34.22 (2C, 2CH₂); 23.39 (2C, 2CH₂); 13.39 (1C, CH₃)

Example 33:

Synthesis of Ethyl-(R)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate and Ethyl-(S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate.

Example 33a (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)4-mercapto-1-methyl-piperidinium trifluoroacetate

20 Starting from Ethyl (R,S)-amino-[1-methyl-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-piperidin-4-yl]-acetate, obtained in 1c and substituting the acetyl chloride used in 1d with benzenesulfonyl chloride and following a process similar to those described in Examples 1d to 1e, the product of the example is obtained.

25 ¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 10.00 (s.b., CO₂H); 8.68 (d., NH); 7.81-7.53 (m, 5H); 3.90 (d., 1H, CH); 3.69 (q, 2H, OCH₂); 3.60-1.60 (m, 8H, piperidine); 2.78 (s, NCH₃); 0.89 (t, 3H, CH₃)

62

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 167.89 (C=O); 159.90; 159.19; 158.48 and 157.77 (q, 1C, CO₂H); 140.49 (1C); 132.70 (1C); 129.04 (2C); 126.64 (2C); 124.73; 118.92; 103.10 and 107.29 (q, CF₃); 65.26 (1C, CH); 60.76 (OCH₂); 49.19 (2C, 2NCH₂); 46.30 (1C); 42.38 (NCH₃); 32.63 and 31.51 (2C, 2CH₂piperidine); 13.42 (1C, CH₃)

5

Example 33b (R)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)4-mercapto-1-methyl-piperidine and (S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxy carbonyl-methyl)4-mercapto-1-methyl-piperidine.

- 10 17 g of (R,S)- 4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)4-mercapto-1-methyl-piperidinium trifluoroacetate was separated and isolated by Chiral Supercritical Fluid Chromatography (SFC) in the following conditions:

Column: 250 x 50mm CHIRALPAK^R AD-H

- 15 Mobil Phase: CO₂/EtOH+ 1% DEA 80/20

Flow rate: 200mL/min

Detection UV 230nm

Temperature: 35°C

- 20 We obtained 2.58g of enantiomer E1 and 5.15g of enantiomer E2 of mercapto derivative.

These enantiomers were analyzed by the following HPLC method:

Column: 250 x 4,6 mm CHIRALPAK^R AD-H

- 25 Mobil phase: n-Heptane/Ethanol/Diethylamine 80/20/0.1

Flow rate: 1ml/min

Detection: UV 230nm

Temperature: 25°C

	Thiol Enantiomer E1	Thiol Enantiomer E2
Retention time (min)	11.8	18.6

Quantity	2.58g	5.15g
Chemical purity (area% at 230nm)	> 99.0%	> 82.7%
Enantiomeric excess (%)	> 99.5%	96.3%

Enantiomer E1:

¹H -NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 7.81-7.53 (m, 5H); 3.85 (s., 1H, CH); 3.69 (q, 2H, OCH₂); 2.60-1.40 (m, 8H, piperidine); 2.12 (s, NCH₃); 0.90 (t, 3H, CH₃)

5 ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 168.35 (C=O); 140.67 (1C); 132.49 (1C); 128.94 (2C); 126.57 (2C); 65.49 (1C, CH); 60.45 (OCH₂); 50.59 and 50.48 (2C, 2NCH₂); 48.16 (1C); 45.75 (NCH₃); 35.34 and 34.42 (2C, 2CH₂piperidine); 13.61 (1C, CH₃)

10 **Example 33c Ethyl-(R)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate and Ethyl-(S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate and its corresponding hydrochloride salt were obtained by a process similar to that described in 7 and 7a.**

The S-nitroso compound were analysed by the same HPLC method:

	S-nitroso Enantiomer E1	S-nitroso Enantiomer E2
Retention time (min)	8.5	13,4
Chemical purity (area% at 230nm)	93.5%	98.6%
Enantiomeric excess (%)	100%	99.4%

15

The ¹H- RMN and ¹³C-RMN of each enantiomer are the same to the ¹H- RMN and ¹³C-RMN described for the racemic mixtures in 7 and 7a

Example 34. Stability study.

20 The stability of the S-nitrothiol compounds of the invention was determined by placing the compounds at 5°C and 25°C in a closed borosilicate glass vial. After 1, 2, 3, 4, and 6 months, the compounds were analysed by HPLC and detected at 201 and 345 nm.

bb

Thus, compound of example 1g was stable for 2.5 months at 25°C and more than 10 months at 4°C; compound of example 7 as hydrochloride salt was stable at least 6 months at 25°C and more than 6 months at 4°C.

Therefore, it is clear that the compounds of the invention present a much better
5 stability than the prior art S-nitrothiol compounds like GSNO (stable 1 day at 25°C), or N-acetyl-2-amino-2[4-(4-S-nitrosomercapto-1-methylpiperidin)]acetic acid [example 2 of EP 1157987] (stable 2 days at 25°C).

Note: it has been considered that a compound is no longer stable when it loses more than 5% of its initial purity value.

10

B) PHARMACOLOGY

The activity of the products was assessed in experimental animals in accordance with the European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals and approved by the Animal Care and Use Committee of local authorities. Two
15 experimental models to test antithrombotic activity in rats were used: Arterio-Venous Shunt and Ferric chloride arterial thrombosis model. Additionally, the effect of the products on the systemic blood pressure was investigated.

Example 35. Rat Arterial Thrombosis Model.

20 Fasted male Wistar rats (300-320 g; Janvier, Le Genest St. Isle, France) were anesthetized with sodium pentobarbital (60 mg/kg i.p.) and thermoregulated by use of blankets (Biosis homeothermic blanket control unit; Biosis, Spain). A segment (approximately 1-cm long) of the left carotid artery was exposed and fitted at the distal end with an appropriately sized Doppler flow probe. Thrombosis was induced by
25 applying a 70% ferric chloride solution embedded patch onto the artery. Blood flow velocity was measured using a Doppler flowmeter (Transonic Systems, San Diego, CA) and data recorded using a system for acquisition of data (Acqk). Blood flow was recorded for 60 min post-lesion. When the flow declined to zero, the time in minutes to thrombus formation was noted. The protocol followed was originally described by
30 Feuerstein GZ, et al Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999, 19: 2554-2562 and modified by Kurz KD, et al Thromb. Res. 1990, 60:269-280.

The number of animals presenting no occlusion 30 min post-lesion were also noted. Products were dissolved in saline and were given as an i.v. infusion for 30 minutes. ED₅₀ for each product was calculated and results are shown in Table 1

5

Table 1

10

Compound	ED ₅₀ (µg/kg, i.v.)
GSNO	18.1
N-acetyl-2-amino-2[4-(4-S-nitroso-mercapto-1-methylpiperidin)]acetic acid [example 2 of EP 1157987]	4.1
Example 1g	9.1
Example 7 (hydrochloride salt)	56.4

15

Anti-thrombotic effect of compounds compared with reference compound in rat arterial thrombosis model after i.v. administration for 30 minutes. Values shown are the mean values with 95% confidence limits.

Example 36. Rat Arterio-Venous Shunt—Silk Thread Model.

Fasted male Wistar rats (300-320 g; Janvier, Le Genest St. Isle, France) were anesthetized with sodium pentobarbitone (60 mg/kg i.p.). An arterio-venous (AV) shunt was prepared according to the technique of Umetsu and Sanai (1978). Two 12 cm-long polyethylene tubes (0.85- and 1.27-mm i.d. and o.d., respectively) linked to a central part (6 cm-long; 1.14-mm i.d.) containing a 5-cm cotton thread and filled with heparised (25 u/ml) saline solution were placed between the right carotid artery and the left jugular vein. All products were given i.v through the jugular vein for 60 minutes. Shunt was placed 45 minutes after the initiation of the perfusion with the testing substances and removed at the end of the perfusion i.e. after 15 min of blood circulation. Cotton thread supporting the thrombus was extracted. The wet weight of the thrombus was

determined and the % of anti-thrombotic protection was calculated and shown in Table 2.

Table 2

Compound	Dose ($\mu\text{g/kg, i.v.}$)	Antithrombotic protection (%)
GSNO	4.0	58
N-acetyl-2-amino-2[4-(4-S-nitrosomercapto-1-methyl-piperidin)]acetic acid [example 2 of EP 1157987]	1.7	61
Example 1g	2.0	54
Example 7 (hydrochloride salt)	10.4	60

Anti-thrombotic effect of compounds compared with reference compound in rat arterio-venous shunt model after i.v. administration.

Example 37. Effect of nitrosothiols on systemic blood pressure.

Fasted male Wistar rats (300-320 g; Janvier, Le Genest St. Isle, France) were anesthetized with sodium pentobarbitone (60 mg/kg i.p.). The effect of treatments on systemic blood pressure was tested. Products dissolved in saline solution and were infused intravenously for 30 minutes at 0.5 ml/h. Dose of product given was 100 times the antithrombotic ED50 determined in the arterial thrombosis model. Basal blood pressure was measured before initiation of the treatment and was recorded throughout the treatment period using a pressure transducer connected to the carotid artery. The change in blood pressure was expressed as a % of change vs. basal values.

6d

Table 3

<i>Compound</i> <i>DE₅₀ x100 (µg/kg, i.v.)</i>	<i>Mean arterial pressure</i> <i>(mm Hg)</i>		<i>Change</i> <i>(%)</i>
	Basal	After 30 min infusion	
GSNO	112.2±6.2	98.8±4.1	- 12.0
N-acetyl-2-amino-2[4-(4-S-nitrosomercapto-1-methyl-piperidin)]acetic acid [example 2 of EP 1157987]	99.6±2.1	95.1±2.4	- 4.5
Example 1g	115.7 ± 8.3	113.6 ± 9.2	- 1.8
Example 7 (hydrochloride salt)	117.9 ± 10.2	118.8 ± 11.1	+ 0.8

*Effect of compounds on blood pressure after i.v. administration***Example 38. Effect of nitrosothiols on alfa-chymotrypsin-induced glaucoma**

5

The method used was that described by Gabriele Campana, Claudio Bucolo, Giovanna Murari and Santi Spampinato in *Pharmacol. Exp Therap* Vol. 303, Issue 3, 1086-1094, December 2002

10 Animals were injected with intra muscular injection of dexamethasone at the dose rate of 10 mg/Kg body weight, to avoid immediate inflammation. Animals were anesthetized with ketamine (50 mg/kg IV) in combination with Dizepam.

Xylocaine (4%) was used for local anesthesia topically. A cannula attached to reservoir was inserted into the anterior chamber with the help of a 30 gauge needle to provide a hydrostatic pressure of 25 mmHg during injection of alfa-chymotrypsin.

15 Then a second appropriately shaped 30 gauge needle was introduced near the pupil. Freshly prepared 150 units of alfa chymotrypsin prepared in 0.1 ml of sterile saline was irrigated through the cannula into the posterior chamber. Care was taken to prevent the contact of alfa chymotrypsin with corneal stroma. Both cannulas were carefully

removed without significant loss of aqueous humor. Immediately after surgery the eye treated with Sofracort (Corticosteroid) to reduce the chances of fungal or microbial infection.

All the animals were kept under observation for 5 days and after these five days the intraocular pressure (IOP) was measured daily with a Schiøntz type indentation tonometer using 5.5 gm weights and by compilation of readings the maximum period required to achieve a stable increase in IOP was determined. It was found that 2 - 3 weeks were sufficient to achieve a stable increase in IOP. IOP was measured after 15 days for 3 consecutive days, every morning (at same time) to assure stable IOP. The rejection criteria in our study was the removal of those rabbits from the study which showed IOP < 30 mmHg.

Treatment:

All the animals were closely observed for the development of glaucoma. Thirty animals showing the symptoms of glaucoma and with the intra ocular pressure more than 30 mmHg were selected for the present investigation.

Compound (R,S)-4-(Acetyl-amino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitroso-mercapto-piperidinium chloride (example 1g) was administered to a group of rabbits at a concentration of 0.05% by weight [0.05g in 100 mL of saline serum] by 3 drops instillation. For comparative data, the compound Timolol (Timofitol®) widely used for the treatment of glaucoma, was also administered to another group of rabbits at a concentration of 0.5% by weight.

The intraocular pressure measurements are included in the table 2 in mm Hg taken at 0, 1 and 2 h after 3 drops instillation.

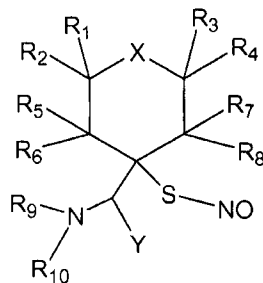
Group	Treatment	0 hr	1 hr	2 hr
Gr I	Example 1g	34.33 ± 0.68	24.72 ± 0.47	23.86 ± 0.32
Gr II	Timolol 0.5% (Timofitol® 0.5%)	34.45 ± 0.58	24.77 ± 0.26	24.54 ± 0.26
control	Normal saline	33.76 ± 0.54	33.21 ± 0.34	32.37 ± 0.31

25

These results point out that compound of example 1g of the present invention significantly reduces the intraocular pressure showing similar results to those obtained with a conventional compound even when using 10-fold lower concentrations.

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein

R₁ and R₃ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl and alkynyl; or R₁ and R₃ together form a 5 or 6 membered ring which includes X;

R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl and alkynyl;

R₉ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl and aralkyl;

R₁₀ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, -C(=O)R₁₁ and -S(=O)₂R₁₁, wherein R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl, aralkyl and heterocyclyl;

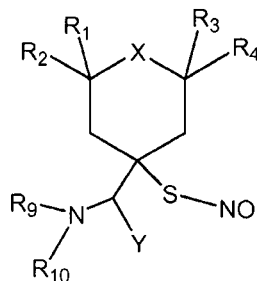
Y is an alkoxy carbonyl of formula -C(=O)OR₁₂, wherein R₁₂ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl, aralkyl and heterocyclyl; and

X is selected from the group consisting of oxygen atom, sulphur atom, and -NR₁₃; wherein R₁₃ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl, aralkyl and heterocyclyl;

or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

2.- Compound according to claim 1 wherein each of R₅, R₆, R₇ and R₈ is hydrogen.

3.- Compound according to any of claims 1 and 2 of formula (II):



(II)

wherein

- 5 R₁ and R₃ are each independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl; or R₁ and R₃ together form a 5 or 6 member ring which includes X;
- R₂ and R₄ are each independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl;
- 10 R₉ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl and C₇-C₁₅ aralkyl;
- R₁₀ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, -C(=O)R₁₁ and -S(=O)₂R₁₁, wherein R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₂-C₆ alkynyl, C₆-C₁₀ aryl, C₇-C₁₀ aralkyl and heterocyclyl;
- 15 Y is an alkoxy carbonyl of formula -C(=O)OR₁₂, wherein R₁₂ is selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₂-C₆ alkynyl, C₆-C₁₀ aryl, C₇-C₁₀ aralkyl and heterocyclyl; and
- X is selected from the group consisting of oxygen atom, sulphur atom, NR₁₃, wherein R₁₃ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl group, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₂-C₆ alkynyl, C₆-C₁₀ aryl, C₇-C₁₀ aralkyl and heterocyclyl;
- 20 or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

- 25 4.- Compound according to any of the previous claims, wherein each of R₁, R₂, R₃ and R₄ is hydrogen.

- 5.- Compound according to any of the previous claims, wherein X is -NR₁₃, wherein R₁₃ is defined as in claim 1.
- 6.- Compound according to any of the previous claims, wherein R₉ is selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₆ alkyl.
- 7.- Compound according to any of the previous claims, wherein R₁₂ is a C₁-C₆ alkyl group.
- 8.- Compound according to any of the previous claims, wherein one of R₉ or R₁₀ is hydrogen.
- 9.- Compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
- Ethyl (R,S)-acetyl-amino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-(Acetyl-amino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - Ethyl (R,S)-heptanoylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-(Heptanoylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - Ethyl (R,S)-benzoylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-(Benzoylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - Ethyl (R,S)-(4-chloro-benzoylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-[(4-Chloro-benzoylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
 - Ethyl (R,S)-(2-chloro-benzoylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
 - (R,S)-4-[(2-Chloro-benzoylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;

- Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate;
- (R,S)-4-{Ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 5 - Ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)-4-(Benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium acetate;
- 10 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium mesylate;
- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium nitrate;
- 15 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium sulfate;
- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium bisulfate;
- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium phosphate diacid;
- 20 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium lactate;
- (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium citrate;
- 25 - (R,S)-4-(benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium salicylate;
- Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-(4-nitro-benzene sulfonylamino)-acetate;
- Ethyl (R,S)-(4-methyl-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 30 - Ethyl (R,S)-(2-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;

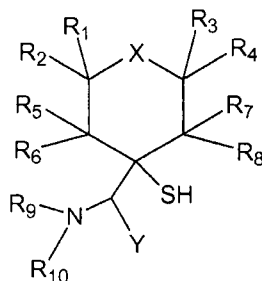
- Ethyl (R,S)-(3-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- Ethyl (R,S)-(4-chloro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 5 - (R,S)-4-(4-Chloro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- (R,S)-4-(2-Fluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-(4-fluoro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 10 - (R,S)- 4-(4-Fluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-(2,4-difluoro-benzenesulfonylamino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 15 - (R,S)-4-(2,4-Difluoro-benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-formylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)-4-(Ethoxycarbonyl-formylamino-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 20 - Ethyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-(2,2,2-trifluoro-acetyl-amino)-acetate;
- Benzyl (R,S)-acetyl-amino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 25 - Ethyl (R,S)-(acetyl-ethyl-amino)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- Ethyl (R,S)-acetyl-amino-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)-4-(Acetyl-amino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 30 - Ethyl (R,S)-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate;
- (R,S)-1-Ethyl-4-{ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;

- Ethyl (R,S)-acetylamino-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)-4-(Acetylamino-ethyloxycarbonyl-methyl)-1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate;
- 5 - (R,S)-1-Benzyl-4-{ethoxycarbonyl-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-methyl}-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Ethyl (R,S)-(1-ethyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-formylamino-acetate;
- (R,S)-1-Ethyl-4-(ethyloxycarbonyl-formylamino-methyl)-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- 10 - Ethyl (R,S)-(1-benzyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-formylamino-acetate;
- (R,S)-1-Benzyl-4-(ethyloxycarbonyl-formylamino-methyl)-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Methyl (R,S)-acetylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 15 - (R,S)-4-(Acetylamino-methyloxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Methyl (R,S)-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-[(pyridin-3-carbonyl)-amino]-acetate;
- 20 - Methyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- (R,S)-4-(Benzenesulfonylamino-methoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride;
- Methyl (R,S)-formylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 25 - Ethyl (R,S)-acetylamino-(4-nitrosomercapto-tetrahydro-thiopyran-4-yl)-acetate;
- and
- Ethyl (R,S)-benzenesulfonylamino-(4-nitrosomercapto-tetrahydro-thiopyran-4-yl)-acetate;
- 30 or enantiomers or solvates thereof.

10.- Compound according to claim 9 selected from the group consisting of:

- Ethyl-(R)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- Ethyl-(S)-benzenesulfonylamino-(1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-yl)-acetate;
- 5 - (S)-4-(Benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride; and
- (R)-4-(Benzenesulfonylamino-ethoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-4-S-nitrosomercapto-piperidinium chloride.

- 10 11.- Method for the synthesis of a compound of formula (I) as defined in any of claims 1-10 comprising nitrosation of the thiol functionality of a compound of formula (III)



(III)

wherein

- 15 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined in claim 1.

12.- Method according to claim 11, wherein said nitrosation comprises contacting said compound of formula (III) with a reagent selected from the group consisting of nitrous acid, alkyl nitrites, NO gas, NOCl, NOBr, N₂O₃, N₂O₄ and BrCH₂NO₂.

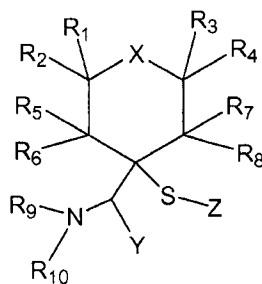
20

13.- Method according to claim 12, wherein said reagent is produced *in situ* in the reaction media.

14.- Method according to any of claims 11 to 13 comprising the following steps:

- 25 a) the removal of the Z group from a compound of formula (IV)

74



(IV)

wherein

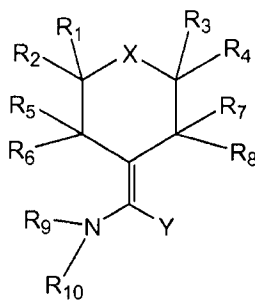
- 5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ and X are as defined in claim 1, and Z is selected from the group consisting of unsubstituted alkyl, alkenyl, C_7-C_{20} aralkyl, $-Si(R')_3$, $-C(=O)R'$, wherein R' is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl and aralkyl;

to obtain a compound of formula (III) as defined in claim 11; and

- 10 b) the nitrosation of the thiol functionality of said compound of formula (III) obtained in step a).

15.- Method according to claim 14 comprising the following steps:

- a) the addition of a compound of formula $HS-Z$, wherein Z is as defined in claim 14, in the presence of a base, to a compound of formula (V)



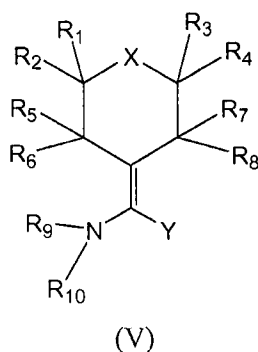
(V)

wherein

- 15 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ and X are as defined in claim 1; to obtain a compound of formula (IV) as defined in claim 14;
- 20 b) the removal of the Z group of said compound of formula (IV) obtained in step a); to obtain a compound of formula (III), as defined in claim 11; and
- c) the nitrosation of the thiol functionality of said compound of formula (III) obtained in step b).

16.- Method according to any of claims 11 to 13 comprising the following steps:

a) the addition of SH₂ to a compound of formula (V)



5

wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined in claim 1;

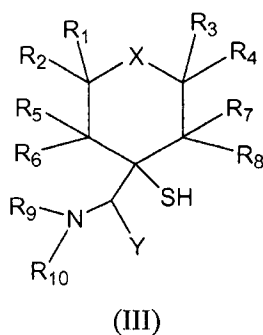
to obtain a compound of formula (III) as defined in claim 11; and

b) the nitrosation of the thiol functionality of said compound of formula (III) obtained in step a).

10

17.- Method according to any of claims 11 to 16 wherein at least one of the compounds of formula (III), formula (IV) and/or formula (V) are subjected to a chiral separation.

15 18.- Compound of formula (III)



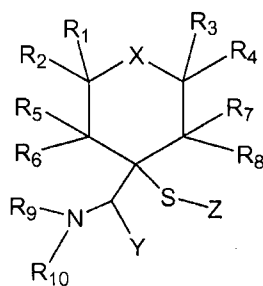
wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined in claim 1;

20 or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

19.- Method for the synthesis of a compound of formula (III) as defined in claim 18 which comprises the removal of the Z group from a compound of formula (IV)

76



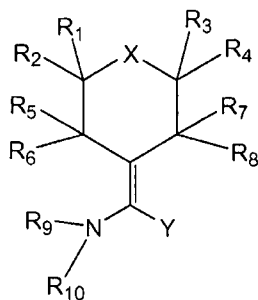
(IV)

wherein

5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ and X are as defined in claim 1, and Z is selected from the group consisting of unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, C_7 - C_{20} aralkyl, $-\text{Si}(R')_3$, $-\text{C}(=\text{O})R'$, wherein R' is selected from the group consisting of substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted aryl and substituted or unsubstituted aralkyl;

10 or

the addition of SH_2 to a compound of formula (V)

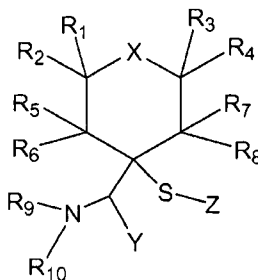


(V)

wherein

15 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ and X are as defined in claim 1.

20.- Compound of formula (IV)



81

77

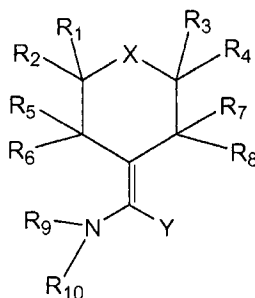
(IV)

wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined in claim 1, and Z is selected from the group consisting of unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, C₇-C₂₀ aralkyl, -Si(R')₃, -C(=O)R', wherein R' is selected from the group consisting of substituted of unsubstituted alkyl, substituted of unsubstituted alkenyl, substituted of unsubstituted alkynyl, substituted of unsubstituted aryl and substituted of unsubstituted aralkyl; or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

10

21.- Method for the synthesis of a compound of formula (IV) as defined in claim 20 comprising the addition of a compound of formula HS-Z, wherein Z is as defined in claim 20, in the presence of a base, to a compound of formula (V)



(V)

15

wherein

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y and X are as defined in claim 1; or its diastereoisomers, enantiomers, salts or solvates thereof.

20

22.- A compound as defined in any of claims 1-10 for use as a medicament.

23.- Pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any of claims 1-10 and a pharmaceutically acceptable carrier.

25

24.- Use of a compound as defined in any of claims 1-10 for the preparation of medicament for the treatment and/or prophylaxis of a NO mediated conditions.

25.- Use according to claim 24 wherein said condition is selected from the group consisting of platelet dysfunction, endocrine, metabolic, cardiovascular, inflammatory, genitourinary, digestive, dermatological, neuronal, central nervous system related, neurodegenerative diseases, mental disorders, cognitive disorders, ophthalmological disease, respiratory and infectious conditions.

26.- Use according to any of claims 24 or 25 wherein said condition is selected from the group consisting of hypertension, thrombosis, thromboembolic processes, vascular or trauma inflammation, complications associated to diabetes, ischemia-reperfusion, carotid endarterectomy and coronary bypass, graft rejections, in percutaneous coronary interventions, as vascular tone modulator, infant respiratory distress syndrome, asthma, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, infectious diseases caused by bacteria, viruses and protozoa, Leishmaniasis, Trypanosomiasis, inhibition of AIDS virus replication, gastrointestinal tract motor diseases, inflammatory bowel disease, achalasia, diseases of the gall-bladder and the sphincter of Oddi, in cholangiopancreatography, liver failure, hepatic fibrosis, hepatic cirrhosis, portal hypertension, genitourinary tract diseases and erectile dysfunction, preeclampsia, endometrial hyperplasia, uterine smooth muscle proliferation, myometrium tumors, skin ulcers, ulcers related to diabetes, glaucoma, Alzheimer's disease, pain and fibromyalgias.

27.- Compound as defined in any of claims 1-10, for the treatment and/or prophylaxis of a NO mediated conditions.

28.- Compound according to claim 27 wherein said condition is selected from the group consisting of platelet dysfunction, endocrine, metabolic, cardiovascular, inflammatory, genitourinary, digestive, dermatological, neuronal, central nervous system related, neurodegenerative diseases, mental disorders, cognitive disorders, ophthalmological disease, respiratory and infectious conditions.

30

29.- Compound according to any of claims 27 or 28 wherein said condition is selected from the group consisting of hypertension, thrombosis, thromboembolic processes, vascular or trauma inflammation, complications associated to diabetes, ischemia-



- reperfusion, carotid endarterectomy and coronary bypass, graft rejections, in percutaneous coronary interventions, as vascular tone modulator, infant respiratory distress syndrome, asthma, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, infectious diseases caused by bacteria, viruses and protozoa,
- 5 Leishmaniasis, Trypanosomiasis, inhibition of AIDS virus replication, gastrointestinal tract motor diseases, inflammatory bowel disease, achalasia, diseases of the gall-bladder and the sphincter of Oddi, in cholangiopancreatography, liver failure, hepatic fibrosis, hepatic cirrhosis, portal hypertension, genitourinary tract diseases and erectile dysfunction, preeclampsia, endometrial hyperplasia, uterine smooth muscle
- 10 proliferation, myometrium tumors, skin ulcers, ulcers related to diabetes, glaucoma, Alzheimer's disease, pain and fibromyalgias.

84

S-NITROSOTIOLES ESTABLES, PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS Y USO
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados estables de S-nitrosotioles útiles en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el NO, y su síntesis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Es bien sabido que los compuestos capaces de liberar óxido nitroso (NO) en el organismo en muchos casos presentan algún tipo de actividad sobre el sistema vascular, por ejemplo, actividad vasodilatadora o inhibición de la agregación de las plaquetas, que los hacen potencialmente útiles para el tratamiento de diferentes trastornos relacionados con disfunciones del sistema circulatorio.

Además, también se ha descrito que derivados específicos que contienen un grupo S-nitrosotiol presentan, desde un punto de vista médico, características ventajosas debido al hecho de que son capaces de liberar NO en el organismo.

Radomski y col., *Br. J. Pharmacol.* (1992) 107, 745-749, describe que un compuesto de nitrosoglutatión (GSNO) es capaz de inhibir la actividad de las plaquetas.

Golino y col., *Circulation Research*, 71, N° 6 (1992), describe que una S-nitrosocisteína es capaz de inhibir la actividad de las plaquetas, debido a un efecto antitrombótico.

Smith y col., *Met. Find. Exp. Cline. Pharmacy.* (1994), 16, 5, describe que el GSNO produce un fuerte efecto relajante sobre las arteriolas.

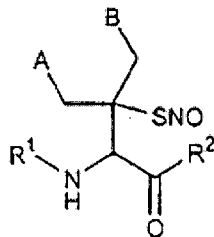
El documento WO 95/12394 describe el uso de aductos de S-nitroso-péptidos, entre otros la S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), como agentes protectores contra la inflamación vascular de origen traumático.

El documento WO 95/07691 describe el uso de diferentes S-nitrosotioles, en particular el GSNO, en el tratamiento y la prevención de la actividad de las plaquetas y la formación de trombosis sobre la superficie vascular dañada.

El documento WO 93/09806 describe proteínas S-nitrosadas o residuos de aminoácidos, capaces de liberar NO, que tienen un efecto relajante sobre la musculatura y un efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria.

5 El grupo S-nitrosotiol es un grupo funcional inestable y, por tanto, la administración de principios activos que comprenden los mismos presenta numerosos problemas. La descomposición de la función S-nitrosotiol *in vivo* reduce la eficacia de algunos medicamentos que presentan una
10 actividad *in vitro* excelente. Un problema adicional derivado de la baja estabilidad de los S-nitrosocompuestos es su corta estabilidad de almacenamiento.

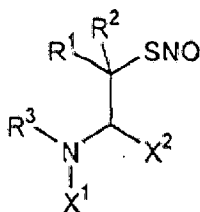
El documento EP-B1-1157987, a nombre del solicitante, describe derivados de S-nitrosotioles de la penicilamina o
15 el glutatión, ambos con un potente efecto vasodilatador y un elevado efecto inhibitorio sobre la agregación de las plaquetas con la fórmula



en la que A y B son grupos fenilo o juntos forman el resto
20 -CH₂-Q-CH₂- que constituye un anillo de seis unidades en el que Q representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo N-R₃, en la que R₃ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄; R₁ es un resto acilo, que puede ser un grupo acilo alifático C₁-C₃ o un resto del ácido glutámico unido a través de su
25 carboxilo no aminoacídico; R₂ es un grupo hidroxilo o un residuo de glicina unido a través de un enlace peptídico. Aunque presentan una eficacia elevada, su utilidad es reducida debido a la poca estabilidad de la función S-nitrosotiol.

30 El documento EP-B1-412699 describe S-nitrosotioles que corresponden a la siguiente fórmula general:

Ab



y su uso como agentes terapéuticos contra enfermedades cardiovasculares, en particular como agentes anti-hipertensión (presión sanguínea elevada) y como agentes para el tratamiento de la angina de pecho. Según el documento EP-B1-412699 el grupo funcional S-nitrosotiol se puede estabilizar mediante grupos R₁ y R₂ voluminosos.

Así, existe la necesidad de suministrar derivados de S-nitrosotiol estables.

10 RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores ahora han encontrado de manera sorprendente que la provisión de compuestos similares a aquellos descritos en el documento EP-B1-1157987 pero que tengan un grupo éster en lugar de un ácido o una amida de glicina, proporciona derivados de S-nitrosotiol estables.

Así, un primer aspecto de la presente invención se refiere a derivados de S-nitrosotiol con la fórmula (I) (compuestos de la invención) como se describen a continuación.

20 Un segundo aspecto de la invención se refiere a la síntesis de dichos derivados de S-nitrosotiol por nitrosación de los tioles con la fórmula (III) como se describe a continuación.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a 25 tioles con la fórmula (III), y a un procedimiento para su síntesis.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos con la fórmula (IV), que son precursores de los tioles con la fórmula (III) y, por tanto, intermedios 30 claves en la síntesis de los S-nitrosotioles con la fórmula (I).

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de los S-nitrosotioles con la fórmula (I) en la preparación

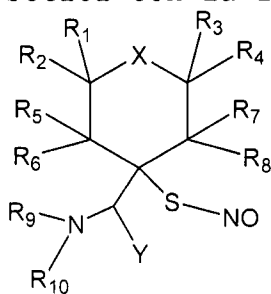
de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una dolencia mediada por el NO.

Un aspecto adicional se refiere a una composición farmacéutica que comprende un S-nitrosotiol con la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Compuestos con la fórmula (I)

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a derivados de S-nitrosotiol con la fórmula (I)



(I)

en la que

R₁ y R₃ cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo y alquinilo; o R₁ y R₃ juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que incluye X;

R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo y alquinilo;

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, alquinilo, arilo y aralquilo;

R₁₀ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, heterociclilo, -C(=O)R₁₁ y -S(=O)₂R₁₁, en las que R₁₁ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo; alquinilo, arilo, aralquilo y heterociclilo;

Y es un alcóxicarbonilo con la fórmula -C(=O)OR₁₂, en la que R₁₂ se selecciona del grupo constituido por

alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquino, arilo, aralquilo y heterociclilo; y

5 X se selecciona del grupo constituido por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y $-NR_{13}$; en la que R_{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquino, arilo, aralquilo y heterociclilo;

o diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

10 La invención también proporciona sales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales
15 metálicas, y se pueden sintetizar a partir de los compuestos parentales que contengan un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas ácido o base libres de estos
20 compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición ácida
25 incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromohidrato, yodohidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato diácido sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, lactato, salicilato, oxalato,
30 succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato (también conocido como mesilato). Los ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales alcalinas orgánicas tales como, por
35 ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina y sales de aminoácidos básicos. Los ejemplos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio,

89

magnesio, aluminio y litio.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y normalmente no producen una
5 reacción alérgica o adversa similar, tal como malestar gástrico, mareos y similares, cuando se administra a un humano. Preferentemente, como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno
10 federal o estatal o listado en la farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida de manera general para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

Para aquellos expertos en la materia será evidente que el alcance de la presente invención también engloba sales
15 que no sean farmacéuticamente aceptables como posibles medios para obtener sales farmacéuticamente aceptables.

El término "solvato" según esta invención se debe entender que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención que presente otra molécula (lo más
20 probable un disolvente polar) unida a ella mediante un enlace no covalente. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, preferentemente alcoholatos C₁-C₆, por ejemplo, metanolato.

Para la persona experta será inmediatamente evidente
25 que la presente invención engloba todos los posibles estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento. Un estereoisómero se entiende, para la persona experta, como compuestos formados de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero con
30 diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros. Los distintos métodos de separación de los diastereoisómeros o enantiómeros mediante métodos químicos y/o físicos son conocidos por la persona experta. Ejemplos
35 de dicho métodos se proporcionan en la presente solicitud (ver ejemplo 33). Por ejemplo, una mezcla enantioméricamente enriquecida de enantiómeros puede obtenerse en cualquier etapa de la síntesis por

90

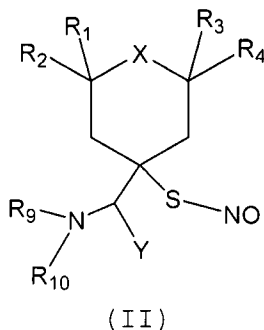
purificación en un entorno quiral, como por ejemplo mediante cromatografía de fluidos supercrítica quiral. Mediante los mismos procedimientos se pueden aislar enantiómeros puros.

5 Para los propósitos de la presente invención, "enantioméricamente enriquecido" aplicado a una mezcla de enantiómeros se refiere a una mezcla de enantiómeros de un compuesto en donde uno de ellos está presente en cantidades superiores a las del otro enantiómero. Por lo tanto, las
10 mezclas enantioméricamente enriquecidas tienen un exceso enantiomérico superior al 0% con respecto a uno de sus enantiómeros, preferiblemente superior al 20%, preferiblemente superior al 40%, preferiblemente superior al 70%, más preferiblemente superior al 80%, más
15 preferiblemente superior al 90% y más preferiblemente superior al 95%.

Un compuesto "enantioméricamente puro" puede considerarse como una mezcla de dos enantiómeros que tienen un exceso enantiomérico superior al 95%, preferiblemente
20 superior al 98%, más preferiblemente superior al 99%, más preferiblemente superior al 99,5%.

Según una forma de realización preferida, cada uno de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 es hidrógeno.

Según una forma de realización preferida, los
25 compuestos de la invención son compuestos con la fórmula (II):



en la que

30 R_1 y R_3 cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; o R_1 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que

al

incluye X;

R_2 y R_4 cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

5 R_9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y aralquilo C_7-C_{15} ;

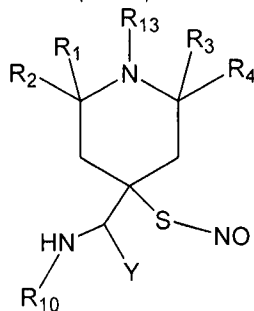
R_{10} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-C(=O)R_{11}$ y $-S(=O)_2R_{11}$, en las que R_{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y heterociclilo;

10 Y es un alcóxicarbonilo con la fórmula $-C(=O)OR_{12}$, en la que R_{12} se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y heterociclilo; y

15 X se selecciona del grupo constituido por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR_{13} , en la que R_{13} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y heterociclilo;

o diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

25 Una forma de realización adicional preferida son compuestos con la fórmula (IIa)



(IIa)

en la que

30 R_1 y R_3 cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; o R_1 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que

incluye X;

R₂ y R₄ cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

5 R₁₀ se selecciona del grupo constituido por -C(=O)R₁₁ y -S(=O)₂R₁₁, en las que R₁₁ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₀ y heterociclilo; e

Y es un alcoxicarbonilo con la fórmula -C(=O)OR₁₂, en la que R₁₂ es un alquilo C₁-C₆;

10 o diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

Según una forma de realización preferida, cada uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ es hidrógeno.

15 Según una forma de realización preferida, X es -NR₁₃, en la que R₁₃ se define como anteriormente.

Según una forma de realización preferida, R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆.

20 Según una forma de realización preferida, R₁₂ es un grupo alquilo C₁-C₆.

Según una forma de realización preferida, uno de R₉ o R₁₀ es hidrógeno.

25 Según una forma de realización preferida, los compuestos de la invención se seleccionan del grupo constituido por:

- (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;

- cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;

30 - (R,S)-heptanoilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;

- cloruro de (R,S)-4-(heptanoilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;

35 - (R,S)-benzoilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;

- cloruro de (R,S)-4-(benzoilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;

- (R,S)-(4-cloro-benzoilamino)-(1-metil-4-S-

93

- nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-[(4-cloro-benzoilamino)-
etoxicarbonil-metil)]-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;
- 5 - (R,S)-(2-cloro-benzoilamino)-(1-metil-4-S-
nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-[(2-cloro-benzoilamino)-
etoxicarbonil-metil)]-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;
- 10 - (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-
[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-{etoxicarbonil-[(piridin-3-
carbonil)-amino]-metil}-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;
- 15 - (R,S)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-
nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(bencenosulfonilamino-
etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;
- 20 - Acetato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;
- Mesilato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
25 piperidinio;
- Nitrato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;
- Sulfato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
30 etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;
- Bisulfato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;
- 35 - Fosfato diácido de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio;

- Lactato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- Citrato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 5 - Salicilato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 10 - (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-acetato de etilo;
- (R,S)-(4-metil-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- (R,S)-(2-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- 15 - (R,S)-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- (R,S)-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- 20 - cloruro de (R,S)-4-(4-cloro-bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- cloruro de (R,S)-4-(2-fluoro-bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 25 - (R,S)-(4-fluoro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(4-fluoro-bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 30 - (R,S)-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 35 - (R,S)-formilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(etoxicarbonil-formilamino-metil)-

15

- 1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-acetato de etilo;
- (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-
5 piperidin-4-il)-acetato de bencilo;
- (R,S)-(acetil-etil-amino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- (R,S)-acetilamino-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
10 - cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etiloxicarbonil-metil)-1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-1-etil-4-(etoxicarbonil-[(piridin-3-carbonil)-amino]-metil)-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
15 - (R,S)-acetilamino-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etiloxicarbonil-metil)-1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
20 - (R,S)-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-1-bencil-4-(etoxicarbonil-[(piridin-3-carbonil)-amino]-metil)-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-
25 formilamino-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-1-etil-4-(etiloxicarbonil-formilamino-metil)-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-formilamino-acetato de etilo;
30 - cloruro de (R,S)-1-bencil-4-(etiloxicarbonil-formilamino-metil)-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de metilo;
- cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-metiloxicarbonil-
35 metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de metilo;
- (R,S)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-

gb

nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de metilo;
 - cloruro de (R,S)-4-(bencenosulfonilamino-
 metoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
 piperidinio;

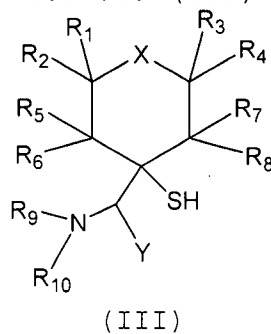
- 5 - (R,S)-formilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-
 piperidin-4-il)-acetato de metilo;
 - (R,S)-acetilamino-(4-nitrosomercapto-tetrahidro-
 tiopiran-4-il)-acetato de etilo; y
 - (R,S)-bencenosulfonilamino-(4-nitrosomercapto-
 10 tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetato de etilo;
 o sus enantiómeros o solvatos.

De acuerdo con una realización preferida, los
 compuestos de la invención se seleccionan del grupo que
 consiste en:

- 15 - (R)- bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-
 nitrosomercapto -piperidin-4-il)-acetato de etilo;
 - (S)- bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-
 nitrosomercapto -piperidin-4-il)-acetato de etilo;
 - cloruro de (S)-4-(bencenosulfonilamino-etoxycarbonil-
 20 metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio; y
 - cloruro de (R)-4-(bencenosulfonilamino-etoxycarbonil-
 metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.

25 Síntesis de compuestos de fórmula (I) e intermedios del
 mismo

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un
 procedimiento para la síntesis de un compuesto de la
 invención que comprende la nitrosación de la función tiol
 de un compuesto con la fórmula (III)



30

en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la fórmula (I).

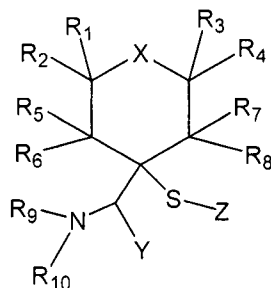
La nitrosación se lleva a cabo con reactivos conocidos por aquellos expertos en la materia y que se pueden encontrar en libros de texto tales como "Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure" 5ª Edición, Wiley-Interscience (véanse las páginas 699, 779-780, 818 y las referencias allí citadas).

Según una forma de realización preferida, la nitrosación comprende la puesta en contacto de dicho compuesto con la fórmula (III) con un reactivo seleccionado del grupo constituido por ácido nitroso, alquilnitritos, NO gaseoso, $NOCl$, $NOBr$, N_2O_3 , N_2O_4 y $BrCH_2NO_2$.

Por ejemplo, los agentes de nitrosación se pueden obtener poniendo nitrito sódico en medio ácido acuoso o hidroalcohólico, es decir, medio clorhídrico, o poniendo un alquilnitrito (es decir, nitrito de *terc*-butilo o de amilo) en medio neutro, tal como cualquier disolvente orgánico, es decir, alcoholes (etanol, metanol,...), acetona, diclorometano, o tetrahidrofurano.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a dichos compuestos con la fórmula (III), sus diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

Los compuestos con la fórmula (III) se pueden obtener con la retirada del grupo Z de un compuesto con la fórmula (IV)



(IV)

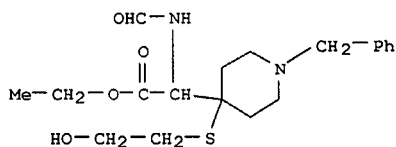
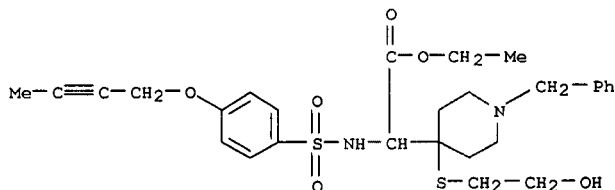
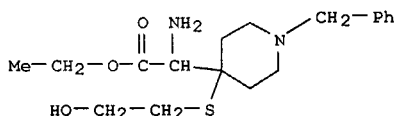
en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), y Z se

98

selecciona del grupo constituido por alquilo no sustituido, alquenilo, aralquilo C₇-C₂₀, -Si(R')₃, -C(=O)R', en las que R' se selecciona del grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y aralquilo.

En el documento US 6.225.311 (Página 109) y el documento WO 2000044709 A2 (Página 293) se han descrito los siguientes compuestos, en los que el grupo Z es 2-hidroxiletilo (alquilo sustituido):



Z normalmente se selecciona para que se pueda escindir fácilmente en esta fase de la síntesis. Por ejemplo, se pueden encontrar tioéteres, tales como metiltioéter, terc-butiltioéter, benciltioéter, *p*-metoxibenciltioéter, 3,4-dimetoxibenciltioéter, tritiltioéter; aliltioéter; derivados de sililo con la fórmula -Si(R')₃ tales como trimetilsililo (también representado como "TMS"), trietilsililo, terc-butildimetilsililo (también representado como "TBDMSO"), terc-butildifenilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, texildimetilsililéter, trifenilsililo, di-terc-butilmetilsililo; o tioésteres tales como tioéster de acetato, tioéster de benzoato, tioéster de pivalato, tioéster de metoxiacetato, tioéster de cloroacetato, tioéster de levulinato. Condiciones adicionales en las cuales se pueden retirar dichos grupos se pueden encontrar

en T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición, Wiley-Interscience, páginas 454-493.

Según una forma de realización preferida, Z es un grupo aralquilo C₇-C₂₀ (por ejemplo *p*-metoxibencilo) que se puede retirar en condiciones convencionales (véase T.W. Greene y col.), tales como condiciones ácidas (por ejemplo ácido trifluoroacético) o hidrogenolisis.

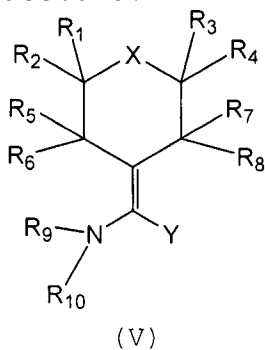
Así, según una forma de realización preferida, el procedimiento para la síntesis de los compuestos de la invención comprende:

- a) la retirada del grupo Z de un compuesto con la fórmula (IV) como se ha definido anteriormente para obtener el compuesto con la fórmula (III); y
- b) la nitrosación de la función tiol de dicho compuesto con la fórmula (III) obtenido en la etapa a).

Por tanto, un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la síntesis de dicho compuesto con la fórmula (III) que comprende la retirada del grupo Z de un compuesto con la fórmula (IV).

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos con la fórmula (IV) como se ha descrito anteriormente, sus diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos.

Los compuestos con la fórmula (IV) se pueden obtener mediante la adición de un compuesto con la fórmula HS-Z, en la que Z es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base, a un compuesto con la fórmula (V)



30

en la que

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y y X son como se

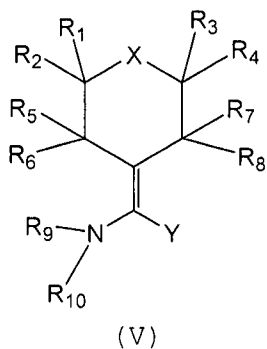
100

ha definido en la fórmula (I), sus diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos.

Las condiciones de este tipo de reacciones se pueden encontrar en Nelson C.F. Yim y col., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4605-7 y C. Freeman Stanfield y col., *Synthetic Communications*, **1988**, 18(5), 531-43.

Así, según una forma de realización preferida, el procedimiento para la síntesis del compuesto con la fórmula (I), comprende

- 10 a) la adición de un compuesto con la fórmula HS-Z, en la que Z es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base, a un compuesto con la fórmula (V) como se ha definido anteriormente; para obtener dicho compuesto con la fórmula (IV);
- 15 b) la retirada del grupo Z de dicho compuesto con la fórmula (IV) obtenido en la etapa a); para obtener un compuesto con la fórmula (III); y
- c) la nitrosación de la función tiol de dicho compuesto con la fórmula (III) obtenido en la etapa b).
- 20 Un procedimiento alternativo para la síntesis de los compuestos con la fórmula (I) comprende
- a) la adición de SH₂ a un compuesto con la fórmula (V)



25

(V)

en la que

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y y X son como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto con la fórmula (III); y

- 30 b) la nitrosación de la función tiol de dicho compuesto con la fórmula (III) obtenido en la etapa a).

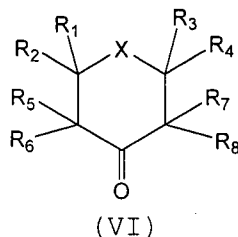
Así, con este procedimiento es posible proporcionar

compuestos con la fórmula (III) en una sola etapa a partir de los compuestos con la fórmula (V).

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la síntesis de dichos compuestos con la fórmula (IV) que comprende la adición de un compuesto con la fórmula HS-Z, en la que Z es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base, a un compuesto con la fórmula (V) como se ha definido anteriormente.

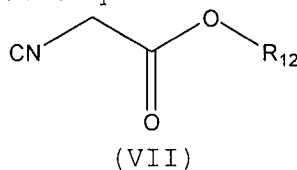
Como se menciona más arriba, es posible obtener compuestos enantioméricamente enriquecidos o puros mediante separación quiral en cualquier etapa de la síntesis (es decir, separación quiral de compuestos de fórmula (III), fórmula (IV) y/o fórmula (V)). De acuerdo con una realización preferida, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (III) enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido, antes de la nitrosación, los compuestos de fórmula (III) se someten a separación quiral, preferiblemente mediante separación de fluidos supercrítica quiral. La posterior nitrosación de dichos compuestos de fórmula (III) enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos proporcionan compuestos de la invención enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos.

Los compuestos con la fórmula (V) están fácilmente disponibles mediante la reacción de las cetonas con la fórmula (VI)



(VI)

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y X son como se ha definido en la fórmula (I); con isocianoacetatos de alquilo con la fórmula (VII)



(VII)

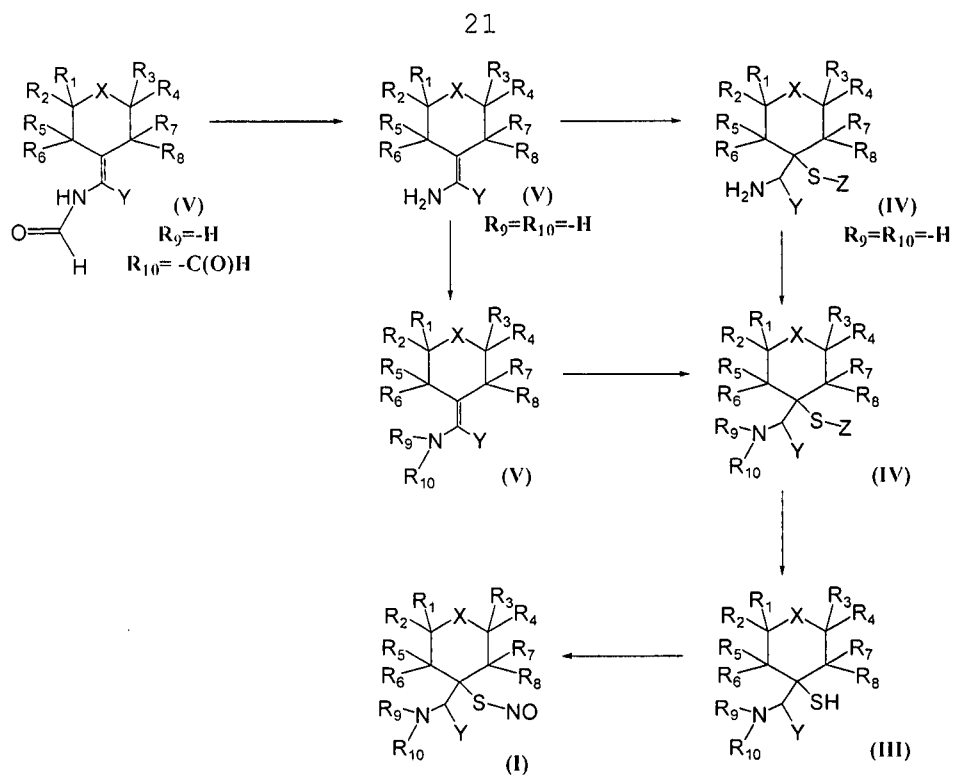
102

en la que R_{12} es como se ha definido en la fórmula (I).

Las condiciones para esta reacción se pueden encontrar en el documento DE 2801849 y Nunami Kenichi y col., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 9, 2224-9.

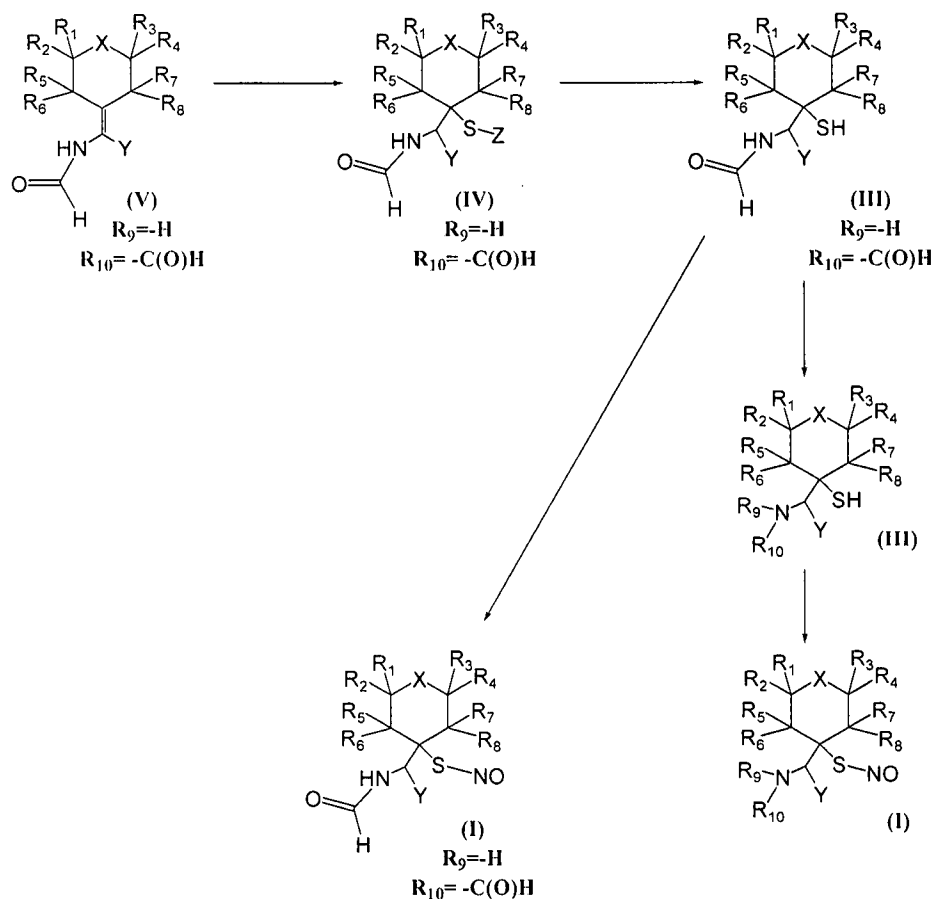
5 Los compuestos resultantes de esta reacción son compuestos con la fórmula (V) en la que R_9 es hidrógeno y R_{10} es un grupo formilo. Así, si fuera necesario, se debe introducir la función apropiada en R_9 y R_{10} . Esto se puede
10 realizar mediante procedimientos conocidos por la persona experta en cualquier fase de la síntesis de los compuestos de la invención: antes de la formación de los compuestos con fórmula (I), antes de la formación de los compuestos con la fórmula (III) o antes de la formación de los compuestos con la fórmula (IV). La elección de la fase
15 concreta en la cual introducir o modificar dichos grupos R_9 y R_{10} dependerá de la compatibilidad de los diferentes grupos funcionales de la molécula. Dichas incompatibilidades son una cuestión de conocimiento general o experimentación rutinaria habituales para la persona
20 experta.

Por ejemplo, es posible preparar un compuesto con la fórmula (V) en la que R_9 es hidrógeno y R_{10} es un grupo formilo a partir de un compuesto con la fórmula (VI) y un compuesto con la fórmula (VII) como se ha descrito
25 anteriormente, y retirar el grupo formilo. A continuación, un compuesto con la fórmula (IV) (en la que R_9 y R_{10} son hidrógeno) se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. En etapas posteriores se pueden introducir los grupos R_9 y R_{10} , seguido de la retirada del
30 grupo Z y a continuación la nitrosación. Alternativamente, R_9 y R_{10} se pueden introducir antes de la formación del compuesto con la fórmula (IV), es decir, después de la hidrólisis del grupo formilo. Las alternativas anteriormente mencionadas se presentan a continuación en el
35 Esquema I.



Otra alternativa es preparar un compuesto con la fórmula (V) en la que R_9 es hidrógeno y R_{10} es un grupo formilo a partir de un compuesto con la fórmula (VI) y un compuesto con la fórmula (VII), transformar dicho compuesto con la fórmula (V) en un compuesto con la fórmula (IV) (en la que R_9 es hidrógeno y R_{10} es formilo) y a continuación retirar el grupo Z para formar un compuesto con la fórmula (III) en la que R_9 es hidrógeno y R_{10} es formilo. Dicho compuesto con la fórmula (III) se puede usar para preparar un compuesto con la fórmula (I) en la que R_9 es hidrógeno y R_{10} es formilo. Alternativamente, la introducción de los grupos R_9 y R_{10} en dicho compuesto con la fórmula (III), seguido de la nitrosación puede dar un compuesto con la fórmula (I). Las alternativas anteriormente mencionadas se muestran a continuación en el Esquema II

103



Esquema II

En una forma de realización adicional también es posible introducir R_9 y R_{10} en etapas no consecutivas en diferentes momentos de la síntesis. Otras posibles combinaciones serán evidentes para la persona experta.

Usos de los compuestos de la invención

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos de la invención para uso como medicamentos.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de dolencias mediadas por el NO. Un aspecto adicional de la invención es un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de dolencias mediadas por el NO.

El término "tratamiento y/o profilaxis" en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o formulación según la invención para preservar la salud de un paciente que padece o con riesgo

109

de padecer una dolencia mediada por el NO. Dichos términos también incluyen la administración de un compuesto o formulación según la invención para prevenir, mejorar o eliminar uno o más síntomas asociados a una dolencia
5 mediada por el NO.

Los compuestos de la invención han mostrado una mayor estabilidad con respecto a aquellos descritos en el documento EP-B1-1157987 y una actividad vasodilatadora y un efecto inhibitorio sobre la agregación de las plaquetas
10 comparables.

Según una forma de realización preferida, dicha dolencia mediada por el NO es disfunción plaquetaria, enfermedades endocrinas, metabólicas, cardiovasculares, inflamatorias, genitourinarias, digestivas, dermatológicas,
15 neuronales, relacionadas con el sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, trastornos mentales, trastornos cognitivos, dolencias respiratorias o infecciosas.

Según una forma de realización adicional preferida,
20 dicha dolencia mediada por el NO es hipertensión, trombosis, procesos tromboembólicos, inflamación vascular o traumática, complicaciones asociadas a la diabetes, isquemia-reperfusión, endarterectomía carótida y derivación coronaria, rechazo de injertos, en intervenciones
25 coronarias percutáneas, como modulador del tono vascular, síndrome de distrés respiratorio en neonatos, asma, hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, enfermedades infecciosas provocadas por bacterias, virus y protozoos, Leishmaniasis,
30 Tripanosomiasis, inhibición de la replicación del virus del SIDA, enfermedades motrices del tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria del intestino, acalasia, enfermedades de la vesícula biliar y el esfínter de Oddi, en colangiopancreatografía, insuficiencia hepática,
35 fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, enfermedades del tracto genitourinario y disfunción eréctil, preeclampsia, hiperplasia endometrial, proliferación del músculo liso uterino, tumores de

miometrio, úlceras cutáneas, úlceras relacionadas con la diabetes, enfermedad de Alzheimer, dolor y fibromialgias.

Según una forma de realización adicional preferida dicha dolencia mediada por el NO es una enfermedad
5 oftalmológica provocada o relacionada con la hipertensión ocular, en particular, glaucoma.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente
10 aceptable.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o transportador con el cual se administra el principio activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como
15 agua y aceites, incluyendo aquellos de origen animal, vegetal, sintético o del petróleo, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Preferentemente se emplean como vehículos soluciones salinas acuosas o agua y soluciones acuosas de
20 dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables, además de tampones, agentes isotónicos o agentes capaces de incrementar la solubilidad. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin o
25 "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

La composición farmacéutica de la invención se puede administrar en forma de diferentes preparaciones. Son ejemplos no limitantes preparaciones para la administración
30 por vía oral, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, jarabes o suspensiones; administración por vía oftálmica, por ejemplo, soluciones, ungüentos o cremas; y administración por vía parenteral, por ejemplo, soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas o suspensiones estériles
35 acuosas y no acuosas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir composiciones tópicas, por ejemplo, cremas, ungüentos o pastas, o preparaciones transdérmicas tales como parches o tiritas.

Job

La composición farmacéutica de la invención también se puede preparar para la administración por vía vaginal o rectal, por ejemplo, gel rectal o supositorios.

Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto usado en la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno tratado, o la edad, peso o modo de administración. No obstante, normalmente los compuestos activos se administrarán una o más veces al día, por Ejemplo 1, 2, 3, ó 4 veces al día, con una dosis diaria total típica en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg/día.

Los compuestos usados en la presente invención también se pueden administrar con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o se pueden suministrar en forma de composición separada para la administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Definiciones

En las definiciones de los compuestos descritos en el presente documento los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada constituido por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, con uno a doce, preferentemente uno a ocho, más preferentemente uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, etc.

"Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada constituido por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación, con dos a doce, preferentemente dos a ocho, más preferentemente dos a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene entre tres y ocho, preferentemente tres y seis átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo adecuados

incluyen, pero no están limitados a grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5 "Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada constituido por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, conjugado o no, con dos a doce, preferentemente dos a ocho, más preferentemente dos a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula
10 por un enlace sencillo, tales como $-CCH$, $-CH_2CCH$, $-CCCH_3$, $-CH_2CCCH_3$.

"Ariilo" se refiere a un radical hidrocarbonado aromático que tiene de seis a diez átomos de carbono tales como fenilo o naftilo.

15 "Aralquilo" se refiere a un grupo ariilo unido al resto de la molécula por un grupo alquilo tal como bencilo y fenetilo.

"Heterociclilo" se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros que consta de átomos de carbono y entre uno y
20 cinco heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, preferentemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, más preferentemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno, dos, o tres heteroátomos. Para los propósitos de esta
25 invención, el heterociclo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar
30 opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no están limitados a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol,
35 piperidina, piperacina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano.

A no ser que se indique lo contrario los radicales alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, ariilo,

aralquilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes tales como halo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, sulfoxilo, O-Bencilo, O-Benzilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, imino y nitro.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a compuestos con la fórmula $-C(=O)O-$, en la que el C-término está unido a la molécula y el O-término está unido a un átomo de carbono para formar una función éster, es decir, MOLECULA- $C(=O)O-$. Dicho átomo de carbono puede ser parte de un grupo alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, alquinilo, arilo, aralquilo o heterociclilo.

Sección experimental

Los ejemplos expuestos en esta descripción detallan los procedimientos adecuados para la obtención de diversos compuestos que se pueden asignar a la fórmula (I). En vista de dichos ejemplos, es claro y evidente para una persona experta en la materia cómo obtener los compuestos que no se ejemplifican explícitamente, aplicando modificaciones de los procedimientos expuestos, características del conocimiento general habitual para las personas expertas en la materia.

En consecuencia, los ejemplos expuestos a continuación no se deben interpretar como una limitación del alcance de la presente invención, sino como una explicación adicional y más detallada que oriente a la persona experta en la materia a una comprensión más profunda de la invención.

En los siguientes ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
DMSO-d ₆	Hexadeuterodimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
Et ₂ O	Éter dietílico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IPA	Alcohol isopropílico

110

RT	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

El espectro de resonancia magnética nuclear se ha
5 llevado a cabo en un aparato Varian Gemini-200.

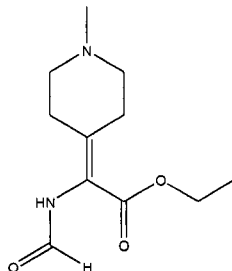
El espectro de RMN ^1H indica la frecuencia de trabajo
y el disolvente usado para realizar el espectro. La
posición de las señales se indica en δ (ppm), usando las
señales de los protones del disolvente como referencia. Los
10 valores de referencia son 7,24 ppm para el cloroformo y
2,49 ppm para el dimetilsulfóxido deuterado. Entre
paréntesis se indica el número de protones correspondientes
a cada señal medida por integración electrónica y el tipo
de señal usando las siguientes abreviaturas: s (singlete),
15 d (doblete), t (tripleto), c (cuadruplete), sa (señal
amplia). En algunos casos se indica la asignación de la
señal.

El espectro de RMN ^{13}C indica la frecuencia de trabajo
y el disolvente usado para realizar el espectro. La
20 posición de las señales se indica en δ (ppm), usando la
señal central del disolvente como referencia. Los valores
de referencia son 77,00 ppm para el cloroformo y 39,50 ppm
para el dimetilsulfóxido deuterado.

25 A) SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS RELEVANTES

Ejemplo 1.

1a).- Síntesis de formilamino-(1-metil-piperidin-4-
ilideno)-acetato de etilo

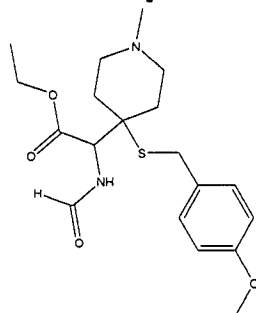


30

Se añadieron 180 g (1,6 mol) de *terc*-butóxido de
potasio y 1 l de THF seco a un matraz de 6 l con 3 bocas,
provisto de un condensador, termómetro y un tubo de cloruro

de calcio. Se enfrió con un baño de hielo y se añadieron
gota a gota 181 ml (1,6 mol) de isocianoacetato de etilo
disueltos en 180 ml de THF seco, manteniendo la temperatura
por debajo de 15°C. Después de la adición, se añadieron
5 gota a gota 187 ml (1,6 mol) de 1-metil-4-piperidona
disueltos en 187 ml de THF seco, manteniendo la temperatura
por debajo de 15°C. Después de la adición, se dejó alcanzar
temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se
añadieron 900 ml de una disolución 1/1 de AcOH/H₂O,
10 controlando que la exotermia producida no excediese de
45°C. Después de la adición, la agitación se mantuvo
durante 1 hora. El THF se eliminó sobre vacío y se añadió 1
l de agua. Se añadieron 350 g de carbonato sódico hasta que
se alcanzó un pH entre 8 y 9 y se extrajo con 5x600 ml de
15 diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró,
obteniendo 248 g de un sólido pardo oscuro que se
recristalizó con 1,4 l de una mezcla 1/1 de
tolueno/ciclohexano para dar 167 g de un sólido pardo claro
(Rendimiento: 46%).
20 RMN ¹H (D₂O, 200 MHz): 7,80 (s, 1H, CHO); 3,93 (c, 2H,
OCH₂); 2,50-2,10 (m, 8H, piperidina); 1,93 (s, 3H, NCH₃);
0,95 (t, 3H, CH₃)
RMN ¹³C (D₂O, 200 MHz): 165,81 (C=O); 163,12 (C=O); 146,88
(C=C); 117,69 (C=C); 61,94 (OCH₂); 54,35 y 53,98 (NCH₂);
25 43,53 (NCH₃); 29,08 y 28,41 (CH₂); 12,76 (CH₃)

**1b).- Síntesis de (R,S)-formilamino-[1-metil-4-(4-metoxi-
bencilsulfanil)-piperidin-4-il]-acetato de etilo**



30 Se añadieron 16,09 g de hidruro sódico al 55% en
aceite mineral (0,367 mol) y 300 ml de tolueno en un matraz
de 1 l de 3 bocas, provisto de un condensador y un

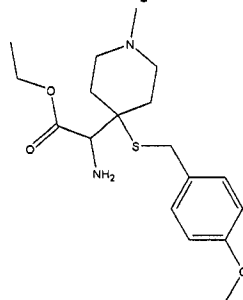
112

termómetro. Se enfrió a 10°C y se añadieron rápidamente 56,8 ml (0,367 mol) de 4-metoxibenciltiol disueltos en 200 ml de tolueno y se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Se añadió en porciones 83,0 g (0,367 mol) de formilamino-(1-metil-piperidin-4-iliden)-acetato de etilo, producto obtenido en (1a), previniendo que la temperatura excediese de 35°C. Después de la adición, se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 370 ml de ácido clorhídrico 2 N y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con 2x300 ml de tolueno para eliminar las impurezas. La fase acuosa se llevó hasta pH 10-11 con NaOH 2 N y se extrajo con 4x300 ml de diclorometano, que una vez seco sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 125,7 g de un aceite ámbar completamente puro por TLC (CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH) y RMN. Rendimiento: 90%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,70 (d, J = 9,2 Hz; 1H, NH); 8,11 (s, 1H, CHO); 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 4,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H, CH); 4,16 (c, 2H, OCH₂); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,63 (s, 2H, SCH₂); 2,60-2,20 (m, 4H, piperidina); 2,16 (s, 3H, NCH₃); 1,90-1,50 (m, 4H, piperidina); 1,24 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 169,50 (C=O); 161,23 (C=O); 158,30 (C-O); 130,26 (2C, CH); 128,67 (1C, C-CH₂); 113,85 (2C, CH); 60,81 (OCH₂); 57,01 (1C, CH); 55,04 (1C, OCH₃); 50,30 y 50,08 (3C, 2 NCH₂ y C4piperidina); 45,74 (NCH₃); 30,70 y 30,22 (3C, 2CH₂ y S-CH₂); 14,02 (1C, CH₃)

1c).- Síntesis de (R,S)-amino-[1-metil-4-(4-metoxibencilsulfanil)-piperidin-4-il]-acetato de etilo



30

Se añadieron 125,7 g (0,330 mol) de (R,S)-formilamino-[1-metil-4-(4-metoxibencilsulfanil)-piperidin-4-il]-

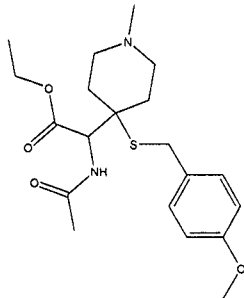
113

acetato de etilo y 300 ml de una disolución de EtOH/HCl 6 M a un matraz de 1 l y se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas. Se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en 700 ml de agua y se lavó con 2x200 ml de AcOEt. La fase acuosa se basificó con NH₄OH al 30% y se extrajo con 3x300 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y se obtuvieron 109,3 g (Rendimiento: 94%) de un aceite ámbar completamente puro por TLC (CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH) y RMN.

- 10 **RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz):** 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,12 (c, 2H, OCH₂); 4,10-3,90 (m, 1H, CH); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,60 (s, 2H, SCH₂); 2,50 (sa, 2H, NH₂); 2,40-2,20 (m, 2H, piperidina); 2,15 (s, 3H, NCH₃); 2,10-1,50 (m, 6H, piperidina); 1,23 (t, 3H, CH₃)
- 15 **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz):** 173,32 (C=O); 158,15 (C-O); 130,11 (2C, CH); 129,36 (1C, C-CH₂); 113,76 (2C, CH); 61,82 (1C, CH); 59,91 (OCH₂); 54,99 (1C, OCH₃); 51,23 y 50,60 ((3C, 2 NCH₂ y C4piperidina); 45,90 (NCH₃); 30,35, 30,21 y 30,11 (3C, 2CH₂ y S-CH₂); 14,09 (1C, CH₃)

20

1d).- Síntesis de (R,S)-acetilamino-[1-metil-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piperidin-4-il]-acetato de etilo



- Se añadieron 18 g (50 mmol) de (R,S)-amino-[1-metil-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piperidin-4-il]-acetato de etilo, producto obtenido en 1c, y 300 ml de THF seco a un matraz de 1 L. Se enfrió a 0°C y se añadieron 7,12 ml (50 mmol) de trietilamina. Se añadieron gota a gota 3,64 ml (50 mmol) de cloruro de acetilo en 10 ml de THF seco. Se agitó durante 2 horas a 0°C, se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en 100 ml de diclorometano y se lavó con 2x50 ml de una disolución de bicarbonato sódico al 5%. La fase

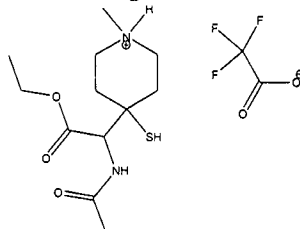
orgánica se secó, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 19,37 g (Rendimiento: 96%) de un aceite ámbar que cristalizó al dejarlo en reposo.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,32 (d, $J = 9$ Hz, NH); 4,78 (d, $J = 9$ Hz, 1H, CH); 4,21 (c, 2H, OCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,61-3,58 (m, 2H, SCH_2); 2,70-2,40 (m, 4H, piperidina); 2,28 (s, 3H, NCH_3); 2,00 (s, 3H, COCH_3); 2,10-1,60 (m, 4H, piperidina); 1,30 (t, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz): 173,40 (C=O); 170,05 (C=O); 158,92 (C-O); 130,38 (2C, CH); 128,78 (1C, $\text{C}-\text{CH}_2$); 114,15 (2C, CH); 61,64 (OCH_2); 58,56 (1C, CH); 55,38 (1C, OCH_3); 50,91 ((3C, 2 NCH_2 y 4H piperidina); 46,15 (NCH_3); 32,97, 32,05 y 31,27 (3C, 2 CH_2 y S- CH_2); 23,41 (1C, $\text{CO}-\text{CH}_3$); 14,27 (1C, CH_3)

15

1e).- Síntesis de trifluoroacetato de (R,S)-4-(acetilamino-etoxicarbonil-metil)-4-mercapto-1-metil-piperidinio (II)



Se añadieron 1,97 g (5 mmol) del producto obtenido en 1d y 5 ml de ácido trifluoroacético a un matraz de 50 ml y se calentó a temperatura de reflujo durante 20 horas. Se dejó enfriar y se añadieron 20 ml de agua. Se lavó con 3x50 ml de AcOEt . La fase acuosa se concentró hasta sequedad destilando azeotrópicamente con IPA los restos de agua. El residuo se trató con Et_2O y agitación y se obtuvo un sólido blanco que se filtró y se secó. Se obtuvieron 1,7 g (Rendimiento: 88%)

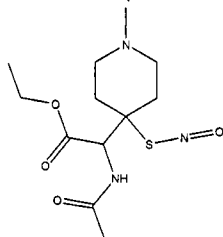
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 10,60-9,80 (sa, 1H, CO_2H); 8,50-8,10 (sa, 1H, NH); 4,52 (sa, 1H, CH); 4,10 (c, 2H, OCH_2); 3,50-2,90 (m, 5H, 4H piperidina y SH); 2,77 (s, 3H, NCH_3); 2,10-1,60 (m, 7H, COCH_3 y 4H piperidina); 1,85 (t, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 169,92 (C=O); 168,46 (C=O); 159,14 y 158,51 (CO_2H); 120,00 y 114,07 (CF_3); 61,42 (1C, CH); 60,95 (OCH_2); 49,46 (2C, 2 NCH_2); 46,41 (1C,

115

C4piperidina); 42,40 (NCH₃); 33,01 y 32,27 (2C, 2CH₂); 22,26 (1C, COCH₃); 14,01 (1C, CH₃)

1f).- Síntesis de (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



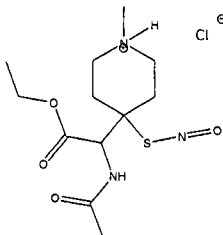
Se disolvieron 1,17 g (3 mmol) de trifluoroacetato de (R,S)-4-(acetilamino-etoxycarbonil-metil)-4-mercapto-1-metil-piperidinio (1e) en 15 ml de HCl 1 N, se enfrió
10 externamente con un baño de hielo durante 5 minutos y se añadieron 6 ml (6 mmol) de una disolución de nitrito sódico 1 M. Se agitó a 0°C durante 5 minutos y se llevó a pH 11-12 con NaOH 2 N. Se extrajo con 3x30 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró sobre vacío
15 (186 mm/Hg) y a 16°C. Se obtuvieron 650 mg de una espuma sólida rojiza-verduzca. (Rendimiento: 72%)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,57 (d, J = 9 Hz, NH); 5,35 (d, J = 9 Hz, 1H, CH); 4,03 (c, 2H, OCH₂); 2,80-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,17 (s, 3H, NCH₃); 1,88 (s, 3H, COCH₃); 1,11
20 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 169,87 (C=O); 169,25 (C=O); 61,16 (1C, C4piperidina); 61,00 (OCH₂); 59,31 (1C, CH); 50,74 y 50,61 (2C, 2NCH₂); 45,61 (NCH₃); 32,17 y 31,77 (2C, 2CH₂); 22,17 (1C, COCH₃); 13,81 (1C, CH₃)

25

1g).- Síntesis de cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio



116

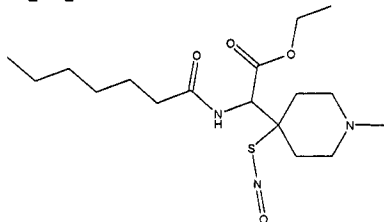
Se disolvieron 650 mg (2,14 mmol) del producto obtenido en 1f) en 50 ml de Et₂O y se añadieron 177 µl (2,14 mmol) de ácido clorhídrico concentrado (12,076 M). Se formó una mezcla de sólido y aceite. Se añadieron 10 ml de EtOH hasta que se solubilizó completamente y se concentró hasta sequedad, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. El residuo se trató con Et₂O seco y agitación y precipitó un sólido verde-rojizo que se filtró y se secó. Así se obtuvieron 450 mg (Rendimiento: 62%), con una pureza del 96,5% por HPLC.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 11,20 (sa, HCl); 8,68 (d, J = 9,6 Hz, NH); 5,24 (d, J = 9,6 Hz, 1H, CH); 4,08 (c, 2H, OCH₂); 3,80-3,20 (m, 4H, piperidina); 3,47 (s, 3H, NCH₃); 3,10-2,60 (m, 4H, piperidina); 1,87 (s, 3H, COCH₃); 1,08 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 169,99 (C=O); 168,59 (C=O); 61,44 (OCH₂); 59,75 (1C, C4piperidina); 59,25 (1C, CH); 49,16 y 49,00 (2C, 2NCH₂); 41,98 (NCH₃); 29,41 (2C, 2CH₂); 22,20 (1C, COCH₃); 13,84 (1C, CH₃)

Partiendo de (R,S)-amino-[1-metil-4-(4-metoxibencilsulfanil)-piperidin-4-il]-acetato de etilo, obtenido en 1c y sustituyendo el cloruro de acetilo usado en 1d por el cloruro de ácido o el cloruro de sulfonilo correspondiente, y siguiendo un procedimiento similar a aquellos descritos en los Ejemplos 1d a 1f, se obtuvieron los siguientes productos:

Ejemplo 2. (R,S)-heptanoilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



30

Rendimiento en la última etapa: 66%. Pureza por HPLC del 98,8%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,54 (d, J = 9,6 Hz, NH); 5,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H, CH); 4,04 (c, 2H, OCH₂); 3,04 (sa, 2H,

17

piperidina); 2,70-2,30 (m, 6H, piperidina); 2,43 (s, 3H, NCH₃); 2,16 (t, 2H, COCH₂); 1,43 (m, 2H, CH₂); 1,30-1,00 (m, 9H, 3CH₂ + OCH₂CH₃); 0,83 (t, 3H, CH₃)

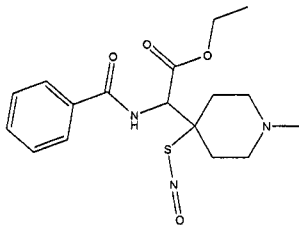
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 172,98 (C=O); 169,05 (C=O);
 5 61,12 (1C, C4piperidina); 60,25 (OCH₂); 59,02 (1C, CH);
 50,14 y 50,01 (2C, 2NCH₂); 44,13 (NCH₃); 34,70 (1C, CO-CH₂),
 31,11 y 30,91 (3C, 2CH₂piperidina +CH₂); 28,16 (1C, CH₂);
 25,14 (1C, CH₂); 21,98 (1C, CH₂); 13,87 y 13,80 (2C, 2CH₃)

10 Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en
 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de
 (R,S)-4-(heptanoilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-
 nitroso-mercapto-piperidinio**

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 11,20 (sa, HCl); 8,62 (d, NH);
 15 5,24 (d, 1H, CH); 4,09 (c, 2H, OCH₂); 3,10-2,60 (m,
 8Hpiperidina + NCH₃); 2,14 (t, 2H, COCH₂); 1,60-1,00 (m,
 4CH₂ + OCH₂CH₃); 0,83 (sa, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 173,01 (C=O); 168,66 (C=O);
 61,42 (OCH₂); 59,63 (1C, CH); 59,22 (1C, C4piperidina);
 20 49,19 y 49,03 (2C, 2NCH₂); 42,01 (NCH₃); 34,74 (1C, CO-CH₂),
 30,94 (1C, CH₂); 29,52 y 29,33 (2C, 2CH₂piperidina); 28,19
 (1C, CH₂); 25,09 (1C, CH₂); 21,99 (1C, CH₂); 13,91 y 13,85
 (2C, 2CH₃)

25 **Ejemplo 3. (R,S)-benzoilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-
 piperidin-4-il)-acetato de etilo**



Rendimiento en la última etapa: 5%. Pureza por HPLC del
 99,3%

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,88 (d, J = 9 Hz, NH); 7,80 (d,
 2H); 7,55-7,40 (m, 3H); 5,61 (d, J = 9 Hz, 1H, CH); 4,08
 (c, 2H, OCH₂); 3,43 (sa, 2H, piperidina +D₂O); 2,86 (sa,
 2H, piperidina); 2,61 (sa, 2H, piperidina); 2,27 (sa, 5H,
 2H, piperidina + NCH₃); 1,13 (t, 3H, CH₃)

118,

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,93 (C=O); 167,40 (C=O); 133,48 (1C); 131,74 (1C); 128,21 (2C); 127,87 (2C); 61,18 (1C, C4piperidina); 61,07 (OCH $_2$); 60,17 (1C, CH); 50,63 y 50,45 (2C, 2NCH $_2$); 45,10 (NCH $_3$); 31,96 y 31,56 (2C, 2CH $_2$ piperidina); 13,88 (1C, CH $_3$)

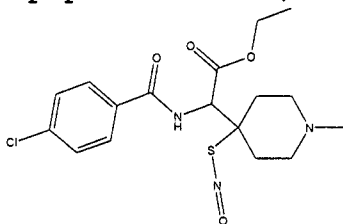
Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en lg, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-(benzoilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-**

10 **nitroso-mercapto-piperidinio**

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,20 (sa, HCl); 9,02 (d, NH); 7,83 (d, 2H); 7,55-7,40 (m, 3H); 5,53 (d, $J = 9$ Hz, 1H, CH); 4,11 (c, 2H, OCH $_2$); 3,50-3,35 (m, 2H, piperidina +D $_2$ O); 3,20-2,80 (m, 6H, piperidina); 2,74 (sa, NCH $_3$); 1,13 (t, 3H, CH $_3$)

15 RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,43 (C=O); 167,51 (C=O); 133,41 (1C); 131,79 (1C); 128,20 (2C); 127,97 (2C); 61,50 (OCH $_2$); 60,29 (1C, CH); 59,31 (1C, C4piperidina); 49,27 y 49,07 (2C, 2NCH $_2$); 42,05 (NCH $_3$); 29,57 y 29,27 (2C, 2CH $_2$ piperidina); 13,88 (1C, CH $_3$)

Ejemplo 4. (R,S)-(4-cloro-benzoilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



25 Rendimiento en la última etapa: 77%. Pureza por HPLC del 93,4%

RMN ^1H (CDCl $_3$, 200 MHz): 7,66 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 6,92 (d, $J = 9$ Hz, NH); 5,60 (d, $J = 9$ Hz, 1H, CH); 4,12 (c, 2H, OCH $_2$); 2,90-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,32 (sa, NCH $_3$); 1,20 (t, 3H, CH $_3$)

30 RMN ^{13}C (CDCl $_3$, 200 MHz): 169,40 (C=O); 166,23 (C=O); 138,26 (1C); 131,75 (1C); 128,85 (2C); 128,49 (2C); 62,02 (OCH $_2$); 61,20 (1C, C4piperidina); 60,38 (1C, CH); 51,12 y 51,05 (2C, 2NCH $_2$); 45,83 (NCH $_3$); 33,67 (2C, 2CH $_2$ piperidina); 13,88

(19)

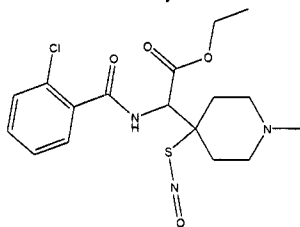
(1C, CH₃)

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de**
 5 **(R,S)-4-[(4-cloro-benzoilamino)-etoxicarbonil-metil]-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): 12,40 (sa, HCl); 7,76 (d, 2H);
 7,34 (sa, 2Hfenilo + NH); 5,60 (d, 1H, CH); 4,12 (c, 2H,
 OCH₂); 3,90-2,60 (m, 8H piperidina + NCH₃); 1,20 (t, 3H,
 10 CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz): 168,70 (C=O); 166,76 (C=O); 138,21
 (1C); 131,41 (1C); 128,94 (2C); 128,68 (2C); 62,40 (OCH₂);
 60,07 (1C, CH); 58,73 (1C, C4piperidina); 50,48 y 50,24
 (2C, 2NCH₂); 43,33 (NCH₃); 29,82 (2C, 2CH₂piperidina); 13,80
 15 (1C, CH₃)

Ejemplo 5. (R,S)-(2-cloro-benzoilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



20 Rendimiento en la última etapa: 91%. Pureza por HPLC del 91%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 9,32 (d, J = 8,8 Hz, NH); 7,47-
 7,31 (m, 4H); 5,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH); 4,10 (c, 2H,
 OCH₂); 3,20-2,50 (m, 8H, piperidina); 2,49 (s, NCH₃); 1,15
 25 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,46 (C=O); 166,98 (C=O);
 135,96 (1C); 130,99 (1C); 129,94 (1C); 129,45 (1C); 128,97
 (1C); 126,92 (1C); 61,24 (OCH₂); 60,21 (1C, C4piperidina);
 59,79 (1C, CH); 50,21 y 50,06 (2C, 2NCH₂); 44,28 (NCH₃);
 30 31,31 y 31,02 (2C, 2CH₂piperidina); 13,84 (1C, CH₃)

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de**
(R,S)-4-[(2-cloro-benzoilamino)-etoxicarbonil-metil]-1-

120

metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio

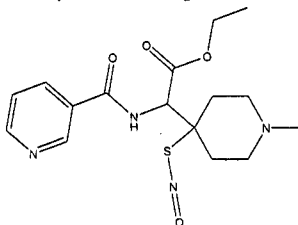
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,60 (sa, HCl); 9,38 (d, $J = 8,8$ Hz, NH); 7,47-7,35 (m, 4H); 5,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, CH); 4,12 (c, 2H, OCH_2); 3,60-2,80 (m, 8H, piperidina);

5 2,72 (s, NCH_3); 1,15 (t, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,05 (C=O); 167,03 (C=O); 135,81 (1C); 131,05 (1C); 129,95 (1C); 129,44 (1C); 128,95 (1C); 126,91 (1C); 61,54 (OCH_2); 60,29 (1C, CH); 59,07 (1C, C4piperidina); 49,15 y 48,98 (2C, 2NCH_2); 42,05 (NCH_3);

10 29,46 (2C, $2\text{CH}_2\text{piperidina}$); 13,86 (1C, CH_3)

Ejemplo 6. (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidín-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo



15 Rendimiento en la última etapa: 76%. Pureza por HPLC del 95,2%

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 8,96 (sa, 1H); 8,74 (sa, 1H); 8,04 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 6,99 (d, NH); 5,64 (d, 1H, CH); 4,14 (c, 2H, OCH_2); 3,00-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,32 (sa,

20 NCH_3); 1,24 (t, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz): 169,28 (C=O); 165,54 (C=O); 152,77 (1C); 148,17 (1C); 134,97 (1C); 129,19 (1C); 123,45 (1C); 62,16 (OCH_2); 61,20 (1C, C4piperidina); 60,51 (1C, CH); 51,11 (2C, 2NCH_2); 45,94 (NCH_3); 33,97 y 33,84 (2C,

25 $2\text{CH}_2\text{piperidina}$); 13,92 (1C, CH_3)

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-{etoxicarbonil-[(piridin-3-carbonil)-amino]-metil}-**

30 **1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

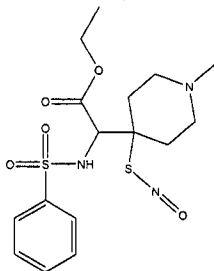
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,60 (sa, HCl); 9,54 (d, NH); 9,11 (sa, 1H); 8,84 (m, 1H); 8,47 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 5,53 (d, 1H, CH); 4,11 (c, 2H, OCH_2); 3,43 (sa, 2H piperidina); 3,00 (sa, 6H, piperidina); 2,73 (sa, NCH_3);

121

1,15 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,05 (C=O); 165,26 (C=O);
149,32 (1C); 146,38 (1C); 139,12 (1C); 130,24 (1C); 124,57
(1C); 61,61 (OCH₂); 60,35 (1C, CH); 59,22 (1C,
5 C4piperidina); 49,15 y 48,99 (2C, 2NCH₂); 41,95 (NCH₃);
29,46 y 29,00 (2C, 2CH₂piperidina); 13,84 (1C, CH₃)

Ejemplo 7. (R,S)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



10

Rendimiento en la última etapa: 99%. Pureza por HPLC del
96%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,75 (sa, NH); 7,76-7,53 (m,
5H); 4,61 (sa, 1H, CH); 3,58 (c, 2H, OCH₂); 2,80-2,00 (m,
15 8H, piperidina); 2,15 (s, NCH₃); 0,83 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,12 (C=O); 140,36 (1C);
132,65 (1C); 128,99 (2C); 126,57 (2C); 63,58 (1C, CH);
60,86 (OCH₂ + C4piperidina); 50,63 y 50,56 (2C, 2NCH₂);
45,61 (NCH₃); 31,61 (2C, 2CH₂piperidina); 13,39 (1C, CH₃)

20

Para ejemplificar las distintas sales que pueden ser
utilizadas en la invención, se han preparado varias sales
del compuesto de fórmula 7 (ejemplos 7a a 7m). El método
utilizado para su preparación es análogo al del ejemplo 1g.

25

Ejemplo 7a: Cloruro de (R,S)-4-(bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio

Se disuelven 1,66g (4,13 mmol) del producto (R,S)-
30 **Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo** en 50 ml de Et₂O y 5 ml de EtOH y se adicionan 5,9ml de una disolución 0.7M de ácido hidrociorhídrico en Etanol (4,13 mmol) y precipita un

sólido verde-rojizo que se filtra y seca. Se obtienen así 1,63g (Rto:91%), de pureza por HPLC del 100%

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,40 (sa, HCl); 8,85 (d, NH); 7,76-7,53 (m, 5H); 4,47 (d, 1H, CH); 3,67 (c, 2H, OCH₂);
5 3,50-2,60 (m, 8H, piperidina); 2,70 (s, NCH₃); 0,86 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 167,47 (C=O); 140,17 (1C); 132,78 (1C); 129,05 (2C); 126,63 (2C); 64,21 (1C, CH); 61,35 (OCH₂); 58,92 (1C, C4piperidina); 49,08 y 48,86 (2C, 2NCH₂); 42,03 (NCH₃); 29,67 y 28,81 (2C, 2CH₂piperidina);
10 13,43 (1C, CH₃)

Ejemplo 7b. Cloruro de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio

Se disuelven 2g (5 mmol) del producto (R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo en 10 ml de EtOH y se
adicionan 7,4ml de una disolución 0.81M de ácido
20 hidroclorehídrico en Etanol (6 mmol) y precipita un sólido verde-rojizo. Se enfría a 5°C durante 5 minutos y se filtra y seca. Se obtienen así 1,63g (Rto:74,4%) de un producto idéntico al obtenido en el ejemplo 7b y de pureza por HPLC del 95,5%

25

Ejemplo 7c. Cloruro de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio

Se disuelven 2g (5 mmol) del producto (R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo en 20 ml de EtOH y se
30 adicionan 455.1L de ácido clorhídrico concentrado (36%). Se enfría exteriormente con baño de hielo y precipita un sólido verde-rojizo que se mantiene con agitación a 5°C

123

durante 10 minutos y después se filtra y seca. Se obtienen así 1,33g (Rto:60,7%) de un producto idéntico al obtenido en el ejemplo 7b y de pureza por HPLC del 97,3%

5

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el **ejemplo 7a** y sustituyendo el ácido hidroclorehídrico por el correspondiente ácido orgánico o inorgánico, se obtienen las siguientes sales del producto del **ejemplo 7**:

10

Ejemplo 7d. Acetato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.

Se parte de 2g (5mmol) de **(R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo** y 285 mL de ácido acético glacial y se obtienen 0,84g del producto del ejemplo de pureza por HPLC del 92,2%.

Concentrando los líquidos de filtrado se obtiene una 2ª fracción de 1,35g y pureza por HPLC del 73,7%

20 ¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,85 (s.a., NH); 7,76-7,53 (m, 5H); 4,61 (d, 1H, CH); 3,58 (q, 2H, OCH₂); 2,80-2,10 (m, 8H, piperidina); 2,16 (s, NCH₃); 1,88 (s, CH₃, acético); 0,83 (t, 3H, CH₃)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 172,05 (C=O); 168,13 (C=O); 25 140,39 (1C); 132,66 (1C); 129,01 (2C); 126,59 (2C); 63,61 (1C, CH); 60,91 y 60,86 (2C, OCH₂ y C4piperidina); 50,60 y 50,53 (2C, 2NCH₂); 45,54 (NCH₃); 31,59 (2C, 2CH₂piperidina); 21,09 (1C, CH₃); 13,41 (1C, CH₃)

30 **Ejemplo 7e. Mesilato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.**

74

Se parte de 2g (5mmol) de **(R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo** y 324 mL de ácido metanosulfónico y se obtienen 2,2g
5 (Rto:88,4%) del producto del ejemplo de pureza por HPLC del 88,6%.

¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 9,90-9,60 (s.a., SO₃H); 8,90 (d, NH); 7,76-7,53 (m, 5H); 4,55 (d, 1H, CH); 3,56 (q, 2H, OCH₂); 3,10-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,79 (s, NCH₃); 2.37
10 (s, 3H, CH₃SO₃H); 0.83 (t, 3H, CH₃)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,66 (C=O); 140,22 (1C); 132,87 (1C); 129,13 (2C); 126,65 (2C); 63,93 (1C, CH); 61,32 (OCH₂); 58,59 (1C, C4piperidina); 49,44 y 49,26 (2C, 2NCH₂); 42,44 (NCH₃); 39,77 (1C, CH₃SO₃H); 29,36 y 29,16
15 (2C, 2CH₂piperidina); 13,43 (1C, CH₃).

Ejemplo 7f. Nitrato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.

20 Se parte de 2g (5mmol) de **(R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo** y 380 mL de ácido Nítrico del 60% y se obtienen 1,6g del producto del ejemplo de pureza por HPLC del 91,5%.

¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 9,80-9,50 (s.a., NO₃H); 8,90 (d, NH); 7,76-7,53 (m, 5H); 4,55 (d, 1H, CH); 3,56 (q, 2H, OCH₂); 3,10-2,40 (m, 8H, piperidina); 2,79 (s, NCH₃); 0.81
25 (t, 3H, CH₃)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,65 (C=O); 140,22 (1C); 132,86 (1C); 129,11 (2C); 126,65 (2C); 63,84 (1C, CH); 61,29 (OCH₂); 58,51 (1C, C4piperidina); 49,45 y 49,30 (2C, 2NCH₂); 42,41 (NCH₃); 29,22 (2C, 2CH₂piperidina); 13,39 (1C, CH₃).

125

Ejemplo 7g. Sulfato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.

- 5 Se parte de 2g (5mmol) de (R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo y 140. L de ácido Sulfúrico del 95% y se obtienen 2,2g del producto del ejemplo de pureza por HPLC del 84,7%.

¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,90-8,70 (s.a., NH); 7,80-7,50 (m, 5H); 4,59 (s.a., 1H, CH); 3,56 (q, 2H, OCH₂); 3,30-2,40 (m, 8H, piperidina); 2,53 (s, NCH₃); 0.82 (t, 3H, CH₃)

10 ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,88 (C=O); 140,30 (1C); 132,78 (1C); 129,07 (2C); 126,64 (2C); 63,54 (1C, CH); 61,14 (OCH₂); 59,59 (1C, C4piperidina); 49,86 y 49,73 (2C, 2NCH₂); 43,68 (NCH₃); 30,28 (2C, 2CH₂piperidina); 13,42 (1C, CH₃).

15

- Ejemplo 7h. Bisulfato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.
- 20

Se parte de 2g (5mmol) de (R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo y 280. L de ácido Sulfúrico del 95% y se obtienen 2,3g del producto del ejemplo de pureza por HPLC del 89,7%.

- 25 ¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 9,80-9,20 (s.a., H₂SO₄); 8,85 (d, NH); 7,80-7,50 (m, 5H); 4,56 (d, 1H, CH); 3,56 (q, 2H, OCH₂); 3,60-2,40 (m, 8H, piperidina); 2,80 (s, NCH₃); 0.82 (t, 3H, CH₃)
- ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,65 (C=O); 140,23 (1C); 132,86 (1C); 129,12 (2C); 126,65 (2C); 63,54 (1C, CH); 61,29 (OCH₂); 58,57 (1C, C4piperidina); 49,21 (2C, 2NCH₂); 43,32 (NCH₃); 29,24 (2C, 2CH₂piperidina); 13,41 (1C, CH₃).
- 30

126

Ejemplo 7i. Fosfato diácido de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.

5 Se parte de 2g (5mmol) de **(R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo** y 340 mL de ácido ortofosfórico del 85% y se obtienen 2,3g del producto del ejemplo de pureza por HPLC del 89,8%.

¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 9,60-8,80 (s.a., 4H, 3H de H₃PO₄ y 1H de NH); 7,80-7,50 (m, 5H); 4,57 (d, 1H, CH); 3,60 (q, 2H, OCH₂); 3,20-2,40 (m, 8H, piperidina); 2,44 (s, NCH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃)

10 ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,93 (C=O); 140,34 (1C); 132,75 (1C); 129,07 (2C); 126,65 (2C); 63,57 (1C, CH); 61,14 (OCH₂); 59,91 (1C, C4piperidina); 49,75 y 49,64 (2C, 2NCH₂); 43,86 (NCH₃); 30,59 y 30,38 (2C, 2CH₂piperidina); 13,45 (1C, CH₃).

15

Ejemplo 7j. Lactato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.

20

Se parte de 2g (5mmol) de **(R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo** y 406 mL de ácido (±)láctico y se obtienen 1,13g del producto del ejemplo de pureza por HPLC del 80,5%.

25

¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,90-8,20 (s.a., NH); 7,80-7,50 (m, 5H); 4,60 (s.a., 1H, CH); 3,95 (m, 1H, CH); 3,60 (q, 2H, OCH₂); 3,00-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,29 (s, NCH₃); 1,30-1,00 (m, 3H, CH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃)

30 ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 176,47 (C=O); 168,01 (C=O); 140,35 (1C); 132,69 (1C); 129,02 (2C); 126,59 (2C); 65,83 (1C, CH); 63,57 (1C, CH); 60,98 (OCH₂); 60,39 (1C,

C4piperidina); 50,16 (2C, 2NCH₂); 44,77 (NCH₃); 31,04 (2C, 2CH₂piperidina); 20,50 (1C, CH₃); 13,45 (1C, CH₃).

**Ejemplo 7k. Citrato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
5 etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio.**

Se parte de 2g (5mmol) de (R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-
metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo
y 0.96g de ácido cítrico y se obtienen 1,69g del producto
10 del ejemplo de pureza por HPLC del 96,0%.

¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 10,40-9,20 (s.a., 3H, CO₂H);
8,90-8,60 (s.a., NH); 7,80-7,50 (m, 5H); 4,61 (s.a., 1H,
CH); 3,59 (m, 2H, OCH₂); 3,30-2,20 (m, 15H, 8H, piperidina,
3H de NCH₃ y 4H CH₂ del ácido cítrico); 0.81 (t, 3H, CH₃)
15 ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 176,06 (C=O); 171,37 (2C=O);
167,86 (C=O); 140,30 (1C); 132,78 (1C); 129,08 (2C); 126,62
(2C); 71,763 (1C, C-OH); 63,47 (1C, CH); 61,12 (OCH₂);
59,51 (1C, C4piperidina); 49,81 y 49,70 (2C, 2NCH₂); 43,68
y 43,57 (2C, 2CH₂); 40,76 (NCH₃); 30,17 (2C,
20 2CH₂piperidina); 13,41 (1C, CH₃).

**Ejemplo 7l. Salicilato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
piperidinio.**

25 Se parte de 2g (5mmol) de (R,S)-Bencenosulfonilamino-(1-
metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo
y 0.69g de ácido salicílico y se obtienen 1,32g del
producto del ejemplo de pureza por HPLC del 90,4%.

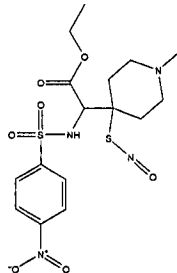
¹H -RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,90-8,70 (s.a., NH); 7,80-
30 7,50 (m, 6H); 7,30-7,20 (m, 1H); 6,80-6,60 (m, 2H); 4,61
(s.a., 1H, CH); 3,59 (m, 2H, OCH₂); 3,60-2,50 (m, 8H,
piperidina); 2,70 (s, 3H, NCH₃); 0.82 (t, 3H, CH₃)

128

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 172,89 (C=O); 167,72 (C=O); 161,95 (1C, C-OH, salicílico); 140,22 (1C); 132,78 (1C); 132,70 (1C, salicílico); 130,26 (1C, salicílico); 129,06
 5 (2C); 126,64 (2C); 118,26 (1C, salicílico); 117,18 (1C, salicílico); 116,13 (1C, salicílico); 63,56 (1C, CH); 61,22 (OCH₂); 59,23 (1C, C4piperidina); 49,24 y 49,10 (2C, 2NCH₂); 42,57 (NCH₃); 29,84 y 29,10 (2C, 2CH₂piperidina); 13,40 (1C, CH₃).

10

Ejemplo 8. (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-acetato de etilo



Rendimiento en la última etapa: 46%. Pureza por HPLC del
 15 96,2%

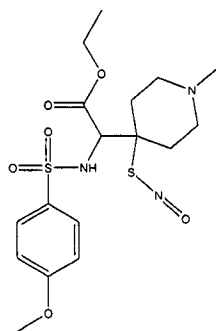
RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,68 (s, 1H, CH); 3,66 (c, 2H, OCH₂); 3,00-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,32 (s, NCH₃); 0,83 (t, 3H, CH₃).

20 RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,79 (C=O); 149,68 (1C); 145,89 (1C); 128,29 (2C); 124,38 (2C); 63,75 (1C, CH); 61,26 (OCH₂); 60,27 (1C; C4piperidina); 50,12 y 50,01 (2C, 2NCH₂); 44,46 (NCH₃); 31,14 y 30,96 (2C, 2CH₂piperidina); 13,40 (1C, CH₃).

25

Ejemplo 9. (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-acetato de etilo

179

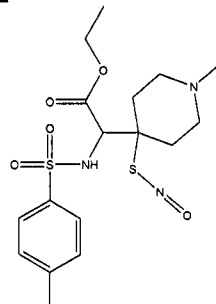


Rendimiento en la última etapa: 92%. Pureza por HPLC del 97,7%

5 **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz):** 8,55 (sa, 1H, NH); 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 4,57 (s, 1H, CH); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,62 (c, 2H, OCH₂); 2,80-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,14 (s, NCH₃); 0,86 (t, 3H, CH₃).

10 **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz):** 168,37 (C=O); 162,42 (1C, C-O); 132,04 (1C, C-SO₂); 128,89 (2C); 114,09 (2C); 63,58 (1C, CH); 60,95 y 60,87 (OCH₂ + C4piperidina); 55,67 (1C, OCH₃); 50,70 y 50,64 (2C, 2NCH₂); 45,64 (NCH₃); 31,69 (2C, 2CH₂piperidina); 13,41 (1C, CH₃).

15 **Ejemplo 10. (R,S)-(4-metil-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo**



Rendimiento en la última etapa: 93%. Pureza por HPLC del 94,8%

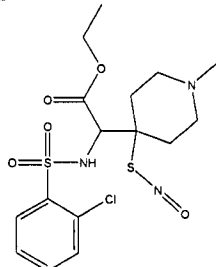
20 **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz):** 8,65 (sa, 1H, NH); 7,63 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8 Hz, 2H); 4,59 (s, 1H, CH); 3,62 (c, 2H, OCH₂); 2,80-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,35 (s, 3H, CH₃); 2,14 (s, NCH₃); 0,84 (t, 3H, CH₃)

25 **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz):** 168,20 (C=O); 142,99 (1C, C-C); 137,50 (1C, C-SO₂); 129,36 (2C); 126,65 (2C); 63,53 (1C, CH); 60,88 y 60,86 (OCH₂ + C4piperidina); 50,63 y 50,56 (2C, 2NCH₂); 45,58 (NCH₃); 31,58 (2C, 2CH₂piperidina); 20,91

130

(1C, CH₃); 13,33 (1C, CH₃)

Ejemplo 11. (R,S)-(2-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



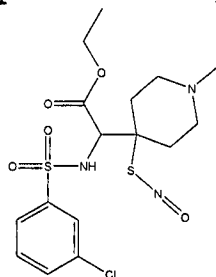
5

Rendimiento en la última etapa: 80%. Pureza por HPLC del 89,3 %

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,90 (sa, NH); 7,92 (d, 1H); 7,64-7,42 (m, 3H); 4,69 (s, 1H, CH); 3,80 (c, 2H, OCH₂); 2,80-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,17 (s, NCH₃); 0,94 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,23 (C=O); 137,37 (1C, C-Cl); 134,38 (1C, C-SO₂); 131,68 (1C); 130,90 (1C); 130,80 (1C); 127,58 (1C); 63,78 (1C, CH); 61,14 (OCH₂); 60,94 (1C, C4piperidina); 50,62 y 50,52 (2C, 2NCH₂); 45,52 (NCH₃); 31,56 (2C, 2CH₂piperidina); 13,52 (1C, CH₃).

Ejemplo 12. (R,S)-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



20

Rendimiento en la última etapa: 76%. Pureza por HPLC del 99,9%

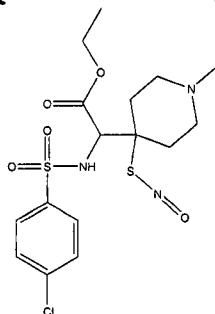
RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,76-7,53 (m, 4H); 4,63 (sa, 1H, CH); 3,63 (c, 2H, OCH₂); 2,80-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,25 (s, NCH₃); 0,86 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,93 (C=O); 142,25 (1C); 133,69 (1C); 132,65 (1C); 131,15 (1C); 126,26 (1C); 125,27 (1C); 63,71 (1C, CH); 61,14 (OCH₂); 60,57 (C4piperidina);

B1

50,34 y 50,25 (2C, 2NCH₂); 45,98 (NCH₃); 31,44 y 31,21 (2C, 2CH₂piperidina); 13,40 (1C, CH₃)

Ejemplo 13. (R,S)-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



Rendimiento en la última etapa: 88%. Pureza por HPLC del 95,8%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,76 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 4,63 (s, 1H, CH); 3,66 (c, 2H, OCH₂); 2,80-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,16 (s, NCH₃); 0,86 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,09 (C=O); 139,28 (1C, C-Cl); 137,65 (1C, C-SO₂); 129,11 (2C); 128,60 (2C); 63,67 (1C, CH); 61,00 (OCH₂); 60,79 (1C, C4piperidina); 50,62 y 50,55 (2C, 2NCH₂); 45,53 (NCH₃); 31,72 (2C, 2CH₂piperidina); 13,36 (1C, CH₃)

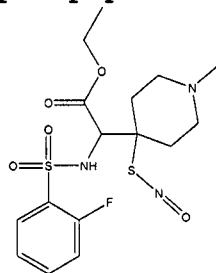
Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-(4-cloro-bencenosulfonilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,90 (sa, 1H, NH); 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 4,58 (sa, 1H, CH); 3,70 (c, 2H, OCH₂); 3,40-2,60 (m, 8H, piperidina); 2,70 (s, NCH₃); 0,88 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,51 (C=O); 139,08 (1C, C-Cl); 137,71 (1C, C-SO₂); 129,19 (2C); 128,63 (2C); 63,00 (1C, CH); 61,42 (OCH₂); 58,92 (1C, C4piperidina); 49,04 y 48,88 (2C, 2NCH₂); 42,05 (NCH₃); 29,61 y 29,11 (2C, 2CH₂piperidina); 13,36 (1C, CH₃)

132

Ejemplo 14. (R,S)-4-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 5 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-(2-fluoro-bencenosulfonilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

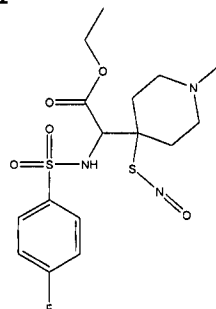
Rendimiento en la última etapa: 89%. Pureza por HPLC del 95,4%

10 **RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz):** 9,10 (sa, NH); 7,80-7,65 (m, 2H); 7,44-7,30 (m, 2H); 4,68 (s, 1H, CH); 3,80 (c, 2H, OCH₂); 3,10 (sa, 2H, piperidina); 2,75-2,40 (m, 6H, piperidina); 2,48 (s, NCH₃); 0,94 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,88 (C=O); 160,60 y 155,54 15 (1C, C-F); 135,81 y 135,64 (1C, C-SO₂); 129,90 (1C); 128,11 y 127,83 (1C); 124,86 y 124,78 (1C); 117,29 y 116,87 (1C); 63,86 (1C, CH); 61,38 (OCH₂); 59,85 (1C, C4piperidina); 49,63 (2C, 2NCH₂); 43,47 (NCH₃); 30,48 y 30,21 (2C, 2CH₂piperidina); 13,50 (1C, CH₃)

20

Ejemplo 15. (R,S)-(4-fluoro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



Rendimiento en la última etapa: 95%. Pureza por HPLC del 25 99,4%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,80 (sa, NH); 7,84-7,77 (m, 2H); 7,44-7,36 (m, 2H); 4,61 (s, 1H, CH); 3,66 (c, 2H,

B3

OCH₂); 2,75-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,15 (s, NCH₃); 0,86 (t, 3H, CH₃)

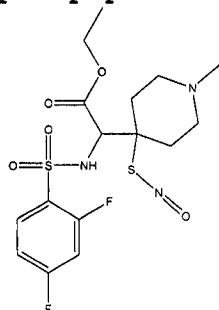
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,15 (C=O); 166,76 y 161,77 (1C, C-F); 136,83 y 136,76 (1C, C-SO₂); 129,80 y 129,61 (2C); 116,37 y 115,92 (2C); 63,62 (1C, CH); 60,99 (OCH₂); 60,88 (1C, C4piperidina); 50,64 y 50,56 (2C, 2NCH₂); 45,61 (NCH₃); 31,73 y 31,65 (2C, 2CH₂piperidina); 13,42 (1C, CH₃)

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 10 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **cloruro de (R,S)- 4-(4-fluoro-bencenosulfonilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,80 (sa, NH); 7,81 (sa, 2H); 7,40 (sa, 2H); 4,56 (sa, 1H, CH); 3,69 (c, 2H, OCH₂); 3,60- 15 2,60 (m, 8H, piperidina); 2,68 (s, NCH₃); 0,88 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,01 (C=O); 166,85 y 161,86 (1C, C-F); 136,70 y 136,64 (1C, C-SO₂); 129,91 y 129,72 (2C); 116,46 y 116,01 (2C); 63,66 (1C, CH); 61,44 (OCH₂); 59,02 (1C, C4piperidina); 49,10 y 48,92 (2C, 2NCH₂); 42,12 20 (NCH₃); 29,71 y 29,16 (2C, 2CH₂piperidina); 13,46 (1C, CH₃)

Ejemplo 16. (R,S)-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



25 Rendimiento en la última etapa: 52%. Pureza por HPLC del 98,4%

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,78 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 4,64 (s, 1H, CH); 3,76 (c, 2H, OCH₂); 2,75-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,15 (s, NCH₃); 0,95 (t, 3H, CH₃)

30 RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,97 (C=O); 168,76 y 161,56 (1C, C-F); 161,30 y 156,45 (1C, C-F); 131,96 y 131,74 (1C, CH); 126,33 y 126,26 (1C, C-SO₂); 111,97 y 111,54 (1C, CH);

Bd

106,04, 105,51 y 104,99 (1C, C-H); 64,28 (1C, CH); 61,47 (OCH₂); 60,86 (1C, C4piperidina); 50,84 y 50,76 (2C, 2NCH₂); 45,71 (NCH₃); 31,87 y 31,81 (2C, 2CH₂piperidina); 13,57 (1C, CH₃)

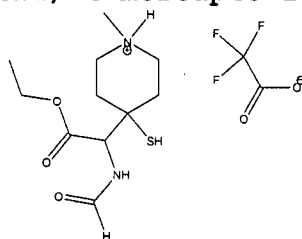
5

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 11,50 (sa, 1H, HCl); 9,20 (sa, NH); 7,82 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 4,60 (s, 1H, CH); 3,90 (c, 2H, OCH₂); 3,50-2,60 (m, 8H, piperidina); 2,71 (s, NCH₃); 0,99 (t, 3H, CH₃)
- RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,62 (C=O); 167,84; 167,62;
- 15 162,79 y 162,55 (1C, C-F); 161,60; 161,34; 156,49 y 156,23 (1C, C-F); 132,17 y 131,96 (1C, CH); 124,92 y 124,57 (1C, C-SO₂); 112,38 y 112,00 (1C, CH); 106,34; 105,83 y 105,31 (1C, C-H); 64,37 (1C, CH); 61,76 (OCH₂); 59,07 (1C, C4piperidina); 49,15 y 48,91 (2C, 2NCH₂); 42,01 (NCH₃);
- 20 29,87 y 28,94 (2C, 2CH₂piperidina); 13,57 (1C, CH₃)

Ejemplo 17.

a) Síntesis de trifluoroacetato de (R,S)-4-(etoxycarbonil-formilamino-metil)-4-mercapto-1-metil-piperidinio



25

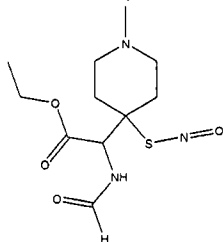
El producto del título se obtuvo partiendo del producto obtenido en el Ejemplo 1b y procediendo como se describe en el Ejemplo 1e.

- RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 10,20-9,80 (sa, 1H, CO₂H); 8,80-
- 30 8,40 (sa, 1H, NH); 8,13 (s, 1H, CHO); 4,60 (d, 1H, CH); 4,14 (c, 2H, OCH₂); 3,50-3,10 (m, 5H, 4Hpiperidina y SH); 2,79 (s, 3H, NCH₃); 2,10-1,70 (m, 4Hpiperidina); 1,21 (t, 3H, CH₃)

135

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,46 (C=O); 161,44 (C=O); 158,99 y 158,27 (CO_2H); 118,84 y 113,03 (CF_3); 62,07 (1C, CH); 61,19 (OCH_2); 49,53 y 49,38 (2C, 2 NCH_2); 46,46 (1C, C4piperidina); 42,44 (NCH_3); 33,12 y 32,50 (2C, 2 CH_2); 13,98 (1C, CH_3)

b) Síntesis de (R,S)-formilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



El producto del título se obtuvo partiendo de trifluoroacetato de (R,S)-4-(etoxicarbonil-formilamino-metil)-4-mercapto-1-metil-piperidinio y procediendo como se describe en el ejemplo 1f.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8,90 (d, NH); 8,09 (s, 1H, CHO); 5,35 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, CH); 4,05 (c, 2H, OCH_2); 2,80-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,17 (s, 3H, NCH_3); 1,15 (t, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,77 (C=O); 161,38 (C=O); 61,22 (1C, C4piperidina); 60,98 (OCH_2); 57,94 (1C, CH); 50,72 y 50,62 (2C, 2 NCH_2); 45,64 (NCH_3); 32,31 y 32,14 (2C, 2 CH_2); 13,80 (1C, CH_3)

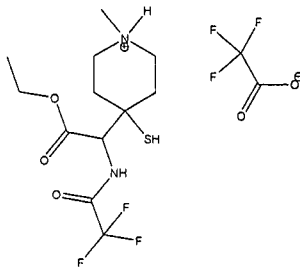
Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-(etoxicarbonil-formilamino-metil)-1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidinio**

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,16 (C=O); 161,53 (C=O); 61,67 (OCH_2); 59,11 (1C, CH); 58,48 (1C, C4piperidina); 48,94 (2C, 2 NCH_2); 41,97 (NCH_3); 29,73 y 29,37 (2C, 2 CH_2); 13,81 (1C, CH_3)

136

Ejemplo 18.

a) Síntesis de trifluoroacetato de (R,S)-4-[etoxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-4-mercapto-1-metil-piperidinio

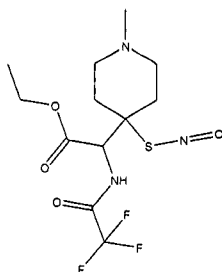


5

El producto del título se obtuvo partiendo del producto obtenido en el Ejemplo 1c y procediendo como se describe en el Ejemplo 1e.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 9,84 (d, 1H, NH); 4,72 (d, 1H, CH); 4,17 (c, 2H, OCH₂); 3,70-3,10 (m, 5H, 4Hpiperidina y SH); 2,76 (s, 3H, NCH₃); 2,20-1,80 (m, 4Hpiperidina); 1,21 (t, 3H, CH₃)

b) Síntesis de (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-acetato de etilo



El producto del título se obtuvo partiendo de trifluoroacetato de (R,S)-4-[etoxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-4-mercapto-1-metil-piperidinio y procediendo como se describe en el Ejemplo 1f.

Rendimiento: 84% Pureza por HPLC del 95%

RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz): 7,10 (d, NH); 5,37 (d, 1H, CH); 4,15 (c, 2H, OCH₂); 2,90-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,33 (s, 3H, NCH₃); 1,24 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl₃, 200 MHz): 167,89 (C=O); 159,00 (C=O); 118,42 y 112,69 (CF₃); 62,61 (OCH₂); 60,83 (1C, C4piperidina);

137

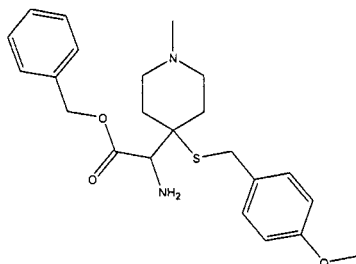
60,54 (1C, CH); 50,99 (2C, 2NCH₂); 45,91 (NCH₃); 33,85 y 33,75 (2C, 2CH₂); 13,87 (1C, CH₃)

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente:

5 RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): 12,20 (HCl); 7,94 (d, NH); 5,50 (d, 1H, CH); 4,22 (c, 2H, OCH₂); 3,90-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,86 (s, 3H, NCH₃); 1,24 (t, 3H, CH₃)

Ejemplo 19.

10 a) Síntesis de amino-[1-metil-4-(4-metoxi-bencilulfanil)-piperidin-4-il]-acetato de bencilo



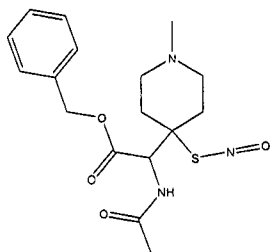
El producto del título se obtuvo partiendo del producto obtenido en Ejemplo 1c por tratamiento con alcohol bencílico a 100°C.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,41-7,33 (m, 5H); 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 5,14 (s, 2H, OCH₂Ph); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,60-3,40 (m, CH + SCH₂); 2,50 (sa, 2H, NH₂); 2,40-2,20 (m, 2H, piperidina); 2,15 (s, 3H, NCH₃); 2,10-1,50 (m, 6H, piperidina).

20 RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 173,34 (C=O); 158,13 (C-O); 135,90 (1C, C-CH₂O); 130,15 (2C); 129,28 (1C, C-CH₂S); 128,41-128,07 (5C); 113,73 (2C, CH); 65,67 (OCH₂); 61,93 (1C, CH); 54,99 (1C, OCH₃); 51,20 y 50,58 (3C, 2NCH₂ y C4piperidina); 45,86 (NCH₃); 30,29 y 30,15 (3C, 2CH₂ y S-CH₂)

b) Síntesis de (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de bencilo

56



138

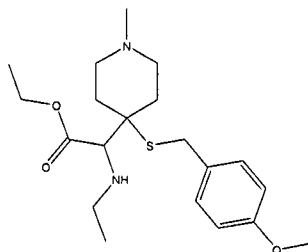
El producto del título se obtuvo partiendo del producto obtenido en 19a y siguiendo los procedimientos descritos en 1d a 1f.

5 **RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz):** 7,34-7,21 (m, 5H); 6,64 (d, NH); 5,50 (d, 1H, CH); 5,02 (s, 2H, OCH_2); 2,90-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,36 (s, NCH_3); 2,08 (s, 3H, COCH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz): 170,23 (CO); 169,41 (C=O); 134,46 (1C); 128,49 (5C); 67,49 (OCH_2); 60,43 (C4piperidina);
 10 59,78 (1C, CH); 51,02 y 50,87 (2C, 2 NCH_2); 45,49 (NCH_3); 33,07 y 32,59 (2C, 2 CH_2 piperidina); 23,03 (1C, CH_3)

Ejemplo 20.

a) Síntesis de amino-[1-metil-4-(4-metoxi-bencil-sufanil)-
 15 piperidin-4-il]-acetato de etilo



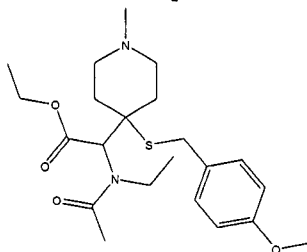
Partiendo de 10 g (28,37 mmol) del producto obtenido en Ejemplo 1c por aminación reductora con acetaldehído (1,4 g; 31,2 mmol) y cianoborohidruro sódico (1,8 g; 30 mmol) en etanol y después de someter al producto de reacción en bruto a cromatografía en columna en gel de sílice y eluyendo con diclorometano, se obtuvieron 5,4 g del producto del título después de concentrar hasta sequedad.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,85
 25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,15 (c, 2H, OCH_2); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,62 (d, 2H, SCH_2); 3,36-3,20 (m, 2H, NH + CH); 2,60-2,20 (m, 6H, 4Hpiperidina + NCH_2); 2,14 (s, 3H, NCH_3); 2,10-1,50 (m, 4H, piperidina); 1,23 (t, 3H, CH_3); 1,00 (t, 3H, CH_3)

234

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 173,21 (C=O); 158,17 (C-O); 130,09 (2C, CH); 129,31 (1C, $\underline{\text{C}}\text{-CH}_2$); 113,77 (2C, CH); 68,72 (1C, CH); 59,91 (OCH_2); 55,00 (1C, OCH_3); 50,54 y 50,20 (3C, 2NCH₂ y C4piperidina); 45,92 (NCH₃); 42,48 (HN-CH₂); 30,77; 30,43 y 30,28 (3C, 2CH₂ y S-CH₂); 15,21 (1C, CH₃); 14,20 (1C, CH₃)

b) Síntesis de (acetil-etil-amino)-[1-metil-4-(4-metoxibencilsulfanil)-piperidin-4-il]-acetato de etilo



10

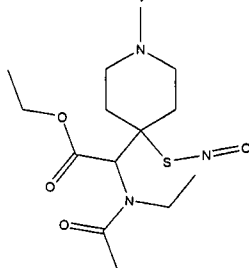
3,8 g (10 mmol) del producto obtenido en a) se sometieron a temperatura de reflujo en 50 ml de anhídrido acético durante 16 horas. Se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en 50 ml de agua y se basificó con NaOH 2 N. Se extrajo con 3x100 ml de diclorometano. Los extractos se secaron y se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 1,7 g del producto del título eluyendo con CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH al 90/10/1%.

20 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,02 (sa, 1H, CH); 4,10 (m, 2H, $\text{OCH}_2 + \text{NH}$); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,62 (sa, 2H, SCH₂); 3,44 (c, 2H, NCH₂); 2,60-2,20 (m, 4H, 4Hpiperidina); 2,14 (s, 3H, NCH₃); 2,10 (s, 3H, COCH₃); 2,00-1,50 (m, 4H, piperidina); 1,20 (t, 3H, CH₃); 1,05 (t, 3H, CH₃)

25 RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 171,29 (C=O); 168,54 (C=O); 158,25 (C-O); 130,18 (2C, CH); 128,96 (1C, $\underline{\text{C}}\text{-CH}_2$); 113,85 (2C, CH); 60,62 (1C, CH); 60,27 (OCH_2); 55,02 (1C, OCH_3); 52,56 (1C, C4piperidina); 50,54 y 50,39 (2C, 2NCH₂); 45,76 (NCH₃); 42,57 (HN-CH₂); 30,73 y 30,57 (3C, 2CH₂ y S-CH₂); 21,39 (1C, COCH₃); 14,65 (1C, CH₃); 13,88 (1C, CH₃)

30

c) Síntesis de (R,S)-(acetil-etil-amino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



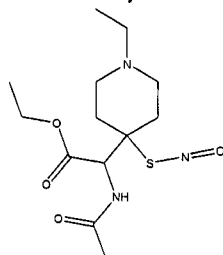
El producto del título se obtuvo partiendo del producto obtenido en b) y siguiendo los procedimientos descritos en 1e y 1f.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 5,28 (sa, 1H, CH); 4,10 (c, 2H, OCH_2); 3,80-3,20 (m, 2H, NCH_2); 3,10-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,39 (s, 3H, NCH_3); 2,17 (s, 3H, COCH_3); 1,28-1,14 (m, 6H, 2 CH_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz): 172,14 (C=O); 168,12 (C=O); 64,97 (1C, CH); 62,29 (1C, C4piperidina); 61,13 (OCH_2); 51,35 y 50,92 (2C, 2 NCH_2); 50,25 (1C, NCH_2); 45,33 (NCH_3); 32,97 y 31,23 (2C, 2 CH_2); 21,57 (1C, COCH_3); 14,33 (1C, CH_3); 13,89 (1C, CH_3)

Los siguientes productos se obtuvieron siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo la 1-metil-4-piperidona por 1-etil-4-piperidona o 1-bencil-4-piperidona en la etapa a):

Ejemplo 21. Síntesis de (R,S)-acetilamino-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



Rendimiento en la última etapa: 51%; Pureza por HPLC del 89,3%

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 8,59 (d, $J = 9,2$ Hz, NH); 5,36 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, CH); 4,05 (c, 2H, OCH_2); 3,00-2,10 (m,

10H, 8H, piperidina + NCH₂); 1,88 (s, 3H, COCH₃); 1,14-0,98 (m, 6H, 2CH₃)

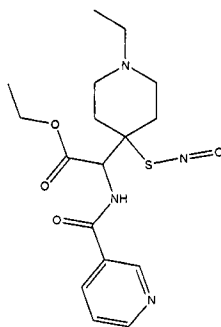
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 169,68 (C=O); 169,18 (C=O); 61,45 (1C, C4piperidina); 61,02 (OCH₂); 59,23 (1C, CH);
5 51,36 (1C, NCH₂); 48,22 y 48,07 (2C, 2NCH₂); 31,93 y 31,42 (2C, 2CH₂); 22,18 (1C, COCH₃); 13,79 (1C, CH₃); 11,53 (1C, CH₃);

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en
10 lg, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-(acetilamino-etoxicarbonil-metil)-1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 11,30 (HCl); 8,66 (d, NH); 5,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H, CH); 4,05 (c, 2H, OCH₂); 3,60-2,60 (m,
15 10H, 8H, piperidina + NCH₂); 1,86 (s, 3H, COCH₃); 1,14-0,98 (m, 6H, 2CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 169,97 (C=O); 168,60 (C=O); 61,43 (1C); 59,74 (2C, OCH₂+CH); 50,57 (1C, NCH₂); 47,09 y 46,84 (2C, 2NCH₂); 29,28 y 29,22 (2C, 2CH₂); 22,20 (1C,
20 COCH₃); 13,83 (1C, CH₃); 8,85 (1C, CH₃);

Ejemplo 22. Síntesis de (R,S)-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo



25

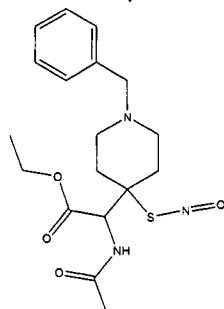
Rendimiento en la última etapa: 76%; Pureza por HPLC del 91,3%

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en
lg, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-1-etil-4-{etoxicarbonil-[(piridin-3-carbonil)-amino]-metil}-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**
30

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,30 (sa, HCl); 9,39 (d, $J = 9$ Hz, NH); 8,98 (s, 1H, H2piridina); 8,73 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H6piridina); 8,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, H4piridina); 7,53 (dd, $J = 6$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H, H5piridina); 5,52 (d, $J = 9$ Hz, 1H, CH); 4,11 (c, 2H, OCH₂); 3,80-2,60 (m, 10H, 8H piperidina +NCH₂); 1,27-1,02 (m, 6H, 2CH₃)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,17 (C=O); 166,02 (C=O); 151,61 (1C); 148,35 (1C); 136,54 (1C); 129,42 (1C); 123,58 (1C); 61,56 (OCH₂); 60,31 (1C, CH); 59,78 (1C, C4piperidina); 50,58 (1C, NCH₂); 47,13 y 46,84 (2C, 2NCH₂); 29,37 y 28,98 (2C, 2CH₂piperidina); 13,84 (1C, CH₃); 8,87 (1C, CH₃)

Ejemplo 23. Síntesis de (R,S)-acetilamino-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo



Rendimiento en la última etapa: 86%; Pureza por HPLC del 99,4%

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8,55 (d, $J = 9,2$ Hz, NH); 7,30-7,23 (m, 5H, fenilo); 5,36 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, CH); 4,01 (c, 2H, OCH₂); 3,35 (s, 2H, CH₂); 2,80-2,10 (m, 8H, 8Hpiperidina); 1,88 (s, 3H, COCH₃); 1,08 (t, 3H, CH₃)

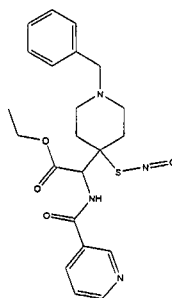
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 169,93 (C=O); 169,28 (C=O); 138,05 (1C); 128,84 (2C); 128,21 (2C); 126,94 (1C); 61,88 (1C, C4piperidina); 61,72 (OCH₂); 61,00 (1C, NCH₂Ph); 59,30 (1C, CH); 48,68 y 48,55 (2C, 2NCH₂); 32,43 y 31,90 (2C, 2CH₂); 22,22 (1C, COCH₃); 13,80 (1C, CH₃)

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etiloxicarbonil-metil)-1-bencil-4-S-nitroso-mercapto-piperidinio**

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,60 (sa, HCl); 8,66 (d, J = 9,2 Hz, NH); 7,63-7,37 (m, 5H, fenilo); 5,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H, CH); 4,29 (d, J = 4,6 Hz, 2H, CH_2Ph); 4,05 (c, 2H, OCH_2); 3,40-2,60 (m, 8H, 8Hpiperidina); 1,85 (s, 3H, COCH₃); 1,08 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 169,95 (C=O); 168,58 (C=O); 131,44 (2C); 129,70 (1C); 129,38 (1C); 128,68 (2C); 61,39 (OCH_2); 59,82 (1C, CH); 59,72 (1C, C4piperidina); 58,55 (1C, NCH_2Ph); 47,37 y 47,13 (2C, 2NCH₂); 29,05 (2C, 2CH₂); 22,20 (1C, COCH₃); 13,78 (1C, CH₃)

Ejemplo 24. Síntesis de (R,S)-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo



15

Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-1-bencil-4-{etoxicarbonil-[(piridin-3-carbonil)-amino]-metil}-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

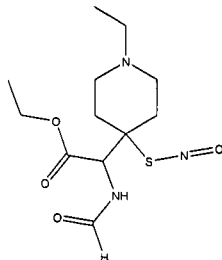
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,60 (sa, HCl); 9,37 (d, J = 9 Hz, NH); 8,97 (s, 1H, H2piridina); 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H, H6piridina); 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H4piridina); 7,60-7,42 (m, 6H, H5piridina + 5HPh); 5,52 (d, J = 9 Hz, 1H, CH); 4,31 (sa, 2H, CH_2Ph); 4,09 (c, 2H, OCH_2); 3,80-2,80 (m, 8H, 8Hpiperidina); 1,07 (t, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,16 (C=O); 166,01 (C=O); 151,54 (1C); 148,33 (1C); 136,61 (1C); 131,46 (2C); 129,71 (1C); 129,44 (2C); 128,71 (2C); 123,59 (1C); 61,55 (OCH_2); 60,28 (1C, CH); 59,80 (1C, C4piperidina); 58,61 (1C, NCH_2); 47,36 y 47,20 (2C, 2NCH₂); 29,27 y 28,81 (2C, 2CH₂piperidina); 13,82 (1C, CH₃).

Los siguientes productos se obtuvieron mediante un procedimiento similar a aquel descrito en el Ejemplo 17 pero partiendo del compuesto de N-etil o N-bencilpiperidina correspondiente:

5

Ejemplo 25. Síntesis de (R,S)-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-formilamino-acetato de etilo



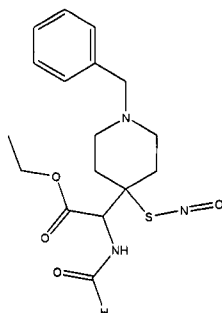
Rendimiento en la última etapa: 82%; Pureza por HPLC del

10 96,2%

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8,89 (d, $J = 9,4$ Hz, NH); 8,08 (s, 1H, CHO); 5,36 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H, CH); 4,03 (c, 2H, OCH_2); 2,90-2,00 (m, 10H, 8H, piperidina + NCH_2); 1,06 (t, 3H, CH_3); 0,97 (t, 3H, CH_3)

15 **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz):** 168,76 (C=O); 161,38 (C=O); 61,52 (1C, C4piperidina); 61,20 (OCH_2); 57,81 (1C, CH); 51,43 (1C, NCH_2); 48,33 y 48,21 (2C, 2NCH_2); 32,34 y 32,07 (2C, 2CH_2); 13,78 (1C, CH_3); 11,91 (1C, CH_3);

20 **Ejemplo 26. Síntesis de (R,S)-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-formilamino-acetato de etilo**

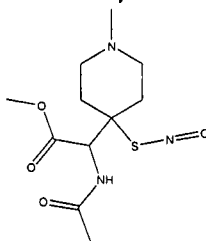


Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en
25 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-1-bencil-4-(etiloxycarbonil-formilamino-metil)-4-S-nitroso-mercapto-piperidinio**

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,60 (sa, HCl); 8,98 (d, $J = 9,2$ Hz, NH); 8,06 (s, 1H, CHO); 7,60-7,39 (m, 5H, fenilo); 5,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, CH); 4,29 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H, CH_2Ph); 4,07 (c, 2H, OCH_2); 3,40-2,60 (m, 8H, 8Hpiperidina); 1,09 (t, 3H, CH_3)
 RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 169,95 (C=O); 168,58 (C=O); 131,44 (2C); 129,70 (1C); 129,38 (1C); 128,68 (2C); 61,39 (OCH_2); 59,82 (1C, CH); 59,72 (1C, C4piperidina); 58,55 (1C, NCH_2Ph); 47,37 y 47,13 (2C, 2NCH_2); 29,05 (2C, 2CH_2); 22,20 (1C, COCH_3); 13,78 (1C, CH_3)

Los siguientes productos se obtuvieron siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo el isocianoacetato de etilo por isocianoacetato de metilo en la etapa a):

Ejemplo 27. Síntesis de (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de metilo



Rendimiento en la última etapa: 50%; Pureza por HPLC del 90,2%
 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8,59 (d, $J = 9,2$ Hz, NH); 5,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, CH); 3,57 (s, 3H, OCH_3); 2,80-2,00 (m, 8H, piperidina); 2,17 (s, 3H, NCH_3); 1,88 (s, 3H, COCH_3);
 RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 169,80 (2C, $2\text{C}=\text{O}$); 61,14 (1C, C4piperidina); 59,33 (1C, CH); 52,02 (OCH_3); 50,74 y 50,61 (2C, 2NCH_2); 45,62 (NCH_3); 32,13 y 31,84 (2C, 2CH_2); 22,14 (1C, COCH_3)

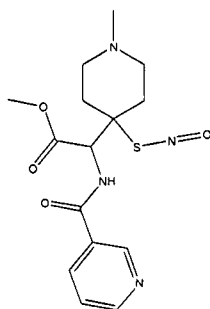
Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en lg, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-metiloxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidinio**

146

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 11,48 (sa, HCl); 8,71 (d, J = 9,2 Hz, NH); 5,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H, CH); 3,62 (s, 3H, OCH_3); 3,60-2,70 (m, 11H, 8Hpiperidina + NCH_3); 1,86 (s, 3H, COCH_3);

5 RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 169,96 (1C, $\text{C}=\text{O}$); 169,08 (1C, $\text{C}=\text{O}$); 59,76 (1C, CH); 59,20 (1C, C4piperidina); 52,42 (OCH_3); 49,15 y 48,99 (2C, 2NCH_2); 41,95 (NCH_3); 29,42 y 29,22 (2C, 2CH_2); 22,18 (1C, COCH_3)

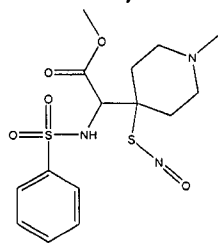
10 Ejemplo 28. Síntesis de (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de metilo



RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 9,20 (d, J = 9 Hz, NH); 8,91 (s, 1H, H2piridina); 8,71 (d, J = 6,2 Hz, 1H, H6piridina); 8,13 (m, 1H, H4piridina); 7,48 (m, 1H, H5piridina); 5,64 (d, J = 9 Hz, 1H, CH); 3,63 (s, 3H, OCH_3); 2,80-2,10 (m, 8H, 8Hpiperidina); 2,17 (s, 3H, NCH_3)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): 168,29 ($\text{C}=\text{O}$); 164,04 ($\text{C}=\text{O}$); 152,21 (1C); 148,82 (1C); 135,62 (1C); 128,16 (1C); 123,27 (1C); 61,38 (1C, C4piperidina); 60,24 (1C, CH); 52,29 (OCH_3); 50,80 y 50,63 (2C, 2NCH_2); 45,63 (1C, NCH_3); 32,22 y 32,04 (2C, 2CH_2 piperidina)

25 Ejemplo 29. (R,S)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de metilo



Rendimiento en la última etapa: 50%; Pureza por HPLC del

147

95,6%

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 7,82-7,44 (m, 5H); 4,53 (s, 1H, CH); 3,25 (s, 3H, OCH_3); 2,80-2,20 (m, 8H, piperidina); 2,29 (s, NCH_3)

5 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz): 169,02 (C=O); 139,17 (1C); 132,98 (1C); 129,03 (2C); 127,38 (2C); 64,18 (1C, CH); 60,12 (1C, C4piperidina); 52,30 (1C, OCH_3); 51,02 y 50,91 (2C, 2NCH_2); 45,85 (NCH_3); 33,61 y 33,10 (2C, 2CH_2 piperidina)

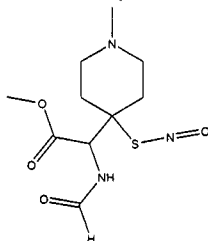
10 Mediante un procedimiento similar a aquel descrito en 1g, se obtuvo el clorhidrato correspondiente: **Cloruro de (R,S)-4-(bencenosulfonilamino-metoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio**

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 11,47 (sa, 1H, HCl); 8,86 (d, J
15 = 10,4 Hz, 1H, NH); 7,83-7,51 (m, 5H); 4,51 (d, J = 10,4 Hz, 1H, CH); 3,22 (s, 3H, OCH_3); 3,60-2,70 (m, 11H, 8H piperidina + NCH_3)

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 167,98 (C=O); 139,97 (1C);
132,76 (1C); 129,02 (2C); 126,59 (2C); 64,22 (1C, CH);
20 58,84 (1C, C4piperidina); 52,18 (1C, OCH_3); 49,08 y 48,85 (2C, 2NCH_2); 41,98 (NCH_3); 29,69 y 28,60 (2C, 2CH_2 piperidina)

El siguiente producto se obtuvo mediante un
25 procedimiento similar a aquel descrito en el Ejemplo 17 pero partiendo del compuesto correspondiente con el éster metílico el lugar del éster etílico:

Ejemplo 30. Síntesis de (R,S)-formilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de metilo
30

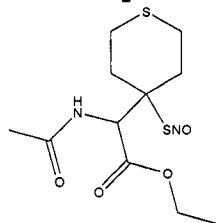


RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 8,91 (d, J = 9,6 Hz, NH); 8,08 (s, 1H, CHO); 5,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H, CH); 3,60 (s, 3H,

OCH₃); 2,90-2,10 (m, 11H, 8Hpiperidina + NCH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,47 (C=O); 161,19 (C=O);
60,88 (1C, C4piperidina); 57,85 (1C, CH); 54,88 (1C, OCH₃);
50,66 y 50,55 (2C, 2NCH₂); 45,48 (NCH₃); 32,13 (2C,
5 2CH₂piperidina)

Ejemplo 31. Síntesis de (R,S)-acetilamino-(4-nitrosomercapto-tetrahydro-tiopiran-4-il)-acetato de etilo



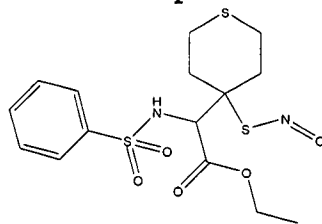
10 El producto del Ejemplo se obtuvo siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito en los Ejemplos 1a-1f y partiendo de la 4-tetrahidrotiopiranona.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): 6,44 (d, NH); 5,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H, CH); 4,10 (c, 2H, OCH₂); 3,20-2,40 (m, 8H, tiopirano);
15 2,13 (s, 3H, COCH₃); 1,17 (t, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz): 170,13 (C=O); 169,32 (C=O); 62,36 (1C, C4tiopirano); 61,81 (1C, OCH₂); 59,58 (1C, CH); 34,78 y 34,38 (2C, 2CH₂); 23,62 y 23,56 (2C, 2CH₂); 22,99 (1C, COCH₃); 13,77 (1C, CH₃)

20

Ejemplo 32. Síntesis de (R,S)-bencenosulfonilamino-(4-nitrosomercapto-tetrahydro-tiopiran-4-il)-acetato de etilo



RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz): 168,30 (C=O); 139,07 (1C); 132,90
25 (1C); 128,86 (2C); 127,07 (2C); 63,93 (1C, CH); 61,79 (1C, C4tiopirano); 61,50 (1C, OCH₂); 34,22 (2C, 2CH₂); 23,39 (2C, 2CH₂); 13,39 (1C, CH₃)

Ejemplo 33:

Síntesis de (R)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercaptopiperidin-4-il)-acetato de etilo y (S)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercaptopiperidin-4-il)-acetato de etilo.

5 **Ejemplo 33a. Trifluoroacetato de (R,S)-4-(bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-4-mercapto-1-metil-piperidinio**

Partiendo de (R,S)-amino-[1-metil-4-(4-metoxibencilsulfanil)-piperidin-4-il]-acetato de etilo, obtenido en 1c, y sustituyendo el cloruro de acetilo utilizado en 1d por
10 cloruro de bencenosulfonilo y siguiendo un procedimiento similar al descrito en los ejemplos 1d a 1e, se obtiene el producto del ejemplo.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 10,00 (s.a., CO₂H); 8,68 (d., NH); 7,81-7,53 (m, 5H); 3,90 (d., 1H, CH); 3,69 (q, 2H, OCH₂); 3,60-
15 1,60 (m, 8H, piperidina); 2,78 (s, NCH₃); 0,89 (t, 3H, CH₃)
¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 167,89 (C=O); 159,90; 159,19; 158,48 y 157,77 (q, 1C, CO₂H); 140,49 (1C); 132,70 (1C); 129,04 (2C); 126,64 (2C); 124,73; 118,92; 103,10 y 107,29 (q, CF₃); 65,26 (1C, CH); 60,76 (OCH₂); 49,19 (2C, 2NCH₂); 46,30 (1C); 42,38
20 (NCH₃); 32,63 y 31,51 (2C, 2CH₂piperidina); 13,42 (1C, CH₃)

Ejemplo 33b (R)-4-(bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-4-mercapto-1-metil-piperidina y (S)-4-(bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-4-mercapto-1-metil-piperidina.

25 Se separaron 17 g de trifluoroacetato de (R,S)-4-(bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-4-mercapto-1-metil-piperidinio y se aislaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (SFC) quirál en las siguientes condiciones:

Columna: 250 x 50mm CHIRALPAK^R AD-H
30 Fase móvil: CO₂/EtOH + DEA al 1% 80/20
Velocidad de flujo: 200 ml/min
Detección: UV 230 nm

Temperatura: 35°C
Se obtuvieron 2,58 g de enantiómero E1 y 5,15 g de
35 enantiómero E2 del derivado mercapto.

Se analizaron estos enantiómeros mediante el siguiente método de HPLC:

150

Columna: 250 x 4,6 mm CHIRALPAK^R AD-H

Fase móvil: n-heptano/etanol/dietilamina 80/20/0,1

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Detección: UV 230 nm

5

Temperatura: 25°C

	Enantiómero tiol E1	Enantiómero tiol E2
Tiempo de retención (min)	11,8	18,6
Cantidad	2,58 g	5,15 g
Pureza química (% área a 230 nm)	> 99,0%	> 82,7%
Exceso enantiomérico (%)	> 99,5%	96,3%

Enantiómero E1:

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,81-7,53 (m, 5H); 3,85 (s., 1H, CH);
3,69 (q, 2H, OCH₂); 2,60-1,40 (m, 8H, piperidina); 2,12 (s,
10 NCH₃); 0,90 (t, 3H, CH₃)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 168,35 (C=O); 140,67 (1C); 132,49
(1C); 128,94 (2C); 126,57 (2C); 65,49 (1C, CH); 60,45 (OCH₂);
50,59 y 50,48 (2C, 2NCH₂); 48,16 (1C); 45,75 (NCH₃); 35,34 y
34,42 (2C, 2CH₂piperidina); 13,61 (1C, CH₃)

15

Ejemplo 33c. Se obtuvieron (R)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo y (S)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo y su correspondiente sal de clorhidrato
20 mediante un procedimiento similar al descrito en 7 y 7a.

Se analizó el compuesto S-nitroso mediante el mismo método de HPLC:

	Enantiómero S-nitroso E1	Enantiómero S- nitroso E2
Tiempo de retención (min)	8,5	13,4
Pureza química (% área a 230 nm)	93,5%	98,6%
Exceso enantiomérico (%)	100%	99,4%

B1

La ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de cada enantiómero son las mismas que la ^1H -RMN y ^{13}C -RMN descritas para las mezclas racémicas en 7 y 7a.

5

Ejemplo 34. Estudio de estabilidad.

La estabilidad de los compuestos de S-nitrotiol de la invención se determinó poniendo los compuestos a 5°C y 25°C en un vial de vidrio de borosilicato cerrado. Después de 1, 10 2, 3, 4, y 6 meses, los compuestos se analizaron por HPLC y se detectaron a 201 y 345 nm.

Así, el compuesto del Ejemplo 1g fue estable durante 2,5 meses a 25°C y más de 10 meses a 4°C; el compuesto del Ejemplo 7 en forma de sal clorhidrato fue estable al menos 15 6 meses a 25°C y más de 6 meses a 4°C.

Por tanto, es evidente que los compuestos de la invención presentan una mucho mejor estabilidad que los compuestos de S-nitrotiol de la técnica anterior como el GSNO (estable 1 día a 25°C), o el ácido N-acetil-2-amino- 20 2[4-(4-S-nitrosomercapto-1-metilpiperidin)]acético [Ejemplo 2 del documento EP 1157987] (estable 2 días a 25°C).

Nota: se ha considerado que un compuesto ya no es estable cuando pierde más del 5% de su valor de pureza inicial.

25

B) FARMACOLOGÍA

La actividad de los productos se valoró en animales experimentales según los patrones sobre el cuidado y el uso de animales de laboratorio de la comunidad europea y 30 aprobados por el Comité de cuidado y uso de animales de las autoridades locales. Para probar la actividad antitrombótica en ratas se usaron dos modelos experimentales: modelo de trombosis arterial por derivación arteriovenosa y de cloruro férrico. Adicionalmente, se 35 investigó el efecto de los productos sobre la presión sanguínea sistémica.

152

Ejemplo 35. Modelo de trombosis arterial en rata.

Se anestesiaron ratas Wistar macho en ayunas (300-320 g; Janvier, Le Genest St. Isle, Francia) con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.) y se termoregularon con el uso de mantas (unidad de control con manta homeotérmica Biosis; Biosis, España). Un segmento (1 cm de largo aproximadamente) de la arteria carótida izquierda se expuso y se fijó al extremo distal con una sonda de flujo Doppler del tamaño apropiado. La trombosis se indujo aplicando sobre la arteria un parche introducido en una disolución de cloruro férrico al 70%. La velocidad de flujo sanguíneo se midió usando un caudalímetro Doppler (Transonic Systems, San Diego, CA) y los datos se registraron usando un sistema para la adquisición de datos (Acqk). El flujo sanguíneo se tomó durante 60 minutos después de la lesión. Cuando el flujo cayó hasta cero, se anotó el tiempo hasta la formación de trombos en minutos. El protocolo seguido fue descrito originalmente por Feuerstein GZ, y col. *Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19: 2554-2562 y modificado por Kurz KD, y col. *Thromb. Res.* 1990, 60:269-280.

También se anotó el número de animales que no presentaron oclusión 30 minutos después de la lesión. Los productos se disolvieron en solución salina y se administraron en forma de infusión i.v. durante 30 minutos. Se calculó la DE₅₀ para cada producto y los resultados se presentan en la Tabla 1

Tabla 1

Compuesto	DE ₅₀ (µg/kg, i.v.)
GSNO	18,1
Ácido N-acetil-2-amino-2[4-(4-S-nitroso-mercapto-1-metilpiperidin)]acético [Ejemplo 2 del EP 1157987]	4,1
Ejemplo 1g	9,1
Ejemplo 7 (sal clorhidrato)	56,4

153

5 Efecto antitrombótico de los compuestos comparados con el compuesto de referencia en el modelo de trombosis arterial en rata después de la administración i.v. durante 30 minutos. Los valores mostrados son los valores medios con límites de confianza del 95%.

10 **Ejemplo 36. Modelo por derivación arteriovenosa con hilo de seda en rata.**

Se anestesiaron ratas Wistar macho en ayunas (300-320 g; Janvier, Le Genest St. Isle, Francia) con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.). Se preparó una derivación arteriovenosa (AV) según la técnica de Umetsu y Sanai 15 (1978). Dos tubos de polietileno de 12 cm de largo (0,85 y 1,27 mm de d.i. y d.o., respectivamente) unidos a una parte central (6 cm de largo; 14 mm de d.i.) que contenían 5 cm de hilo de algodón y rellenos con solución salina heparinizada (25 u/ml) se pusieron entre la arteria 20 carótida derecha y la vena yugular izquierda. Todos los productos se administraron i.v. a través de la vena yugular durante 60 minutos. La derivación se colocó 45 minutos después de la iniciación de la perfusión con las sustancias de prueba y se retiró al final de la perfusión, es decir, 25 después de 15 minutos de circulación sanguínea. Se extrajo el hilo de algodón que mantenía el trombo. Se determinó el peso húmedo del trombo y se calculó el % de protección antitrombótica y se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Dosis ($\mu\text{g/kg}$, i.v.)	Protección antitrombótica (%)
GSNO	4,0	58
Ácido N-acetil-2-amino-2[4-(4-S-nitrosomercapto-1-	1,7	61

154

metil- piperidin)]acético [Ejemplo 2 del EP 1157987]		
Ejemplo 1g	2,0	54
Ejemplo 7 (sal clorhidrato)	10,4	60

Efecto antitrombótico de los compuestos comparados con el compuesto de referencia en el modelo de derivación arteriovenosa en rata después de la administración i.v.

5

Ejemplo 37. Efecto de los nitrosotioles sobre la presión sanguínea sistémica.

Se anestesiaron ratas Wistar macho en ayunas (300-320 g; Janvier, Le Genest St. Isle, Francia) con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.). Se probó el efecto de los tratamientos sobre la presión sanguínea sistémica. Los productos se disolvieron en solución salina y se infundieron por vía intravenosa durante 30 minutos a 0,5 ml/h. La dosis de producto dada fue 100 veces la DE₅₀ antitrombótica determinada en el modelo de trombosis arterial. La presión sanguínea basal se midió antes de la iniciación del tratamiento y se registró a lo largo del periodo de tratamiento usando un transductor de presión conectado a la arteria carótida. El cambio en la presión sanguínea se expresa en forma de % de cambio frente a los valores basales.

Tabla 3

Compuesto DE ₅₀ x100 (µg/kg, i.v.)	Presión arterial media (mm Hg)		Cambio (%)
	Basal	Después de 30 min de infusión	

GSNO	112,2±6,2	98,8±4,1	- 12,0
Ácido N-acetil-2-amino-2[4-(4-S-nitrosomercapto-1-metil-piperidin)]acético [Ejemplo 2 del EP 1157987]	99,6±2,1	95,1±2,4	- 4,5
Ejemplo 1g	115,7 ± 8,3	113,6 ± 9,2	- 1,8
Ejemplo7 (sal clorhidrato)	117,9 ± 10,2	118,8 ±11,1	+ 0,8

Efecto de los compuestos sobre la presión sanguínea después de la administración i.v.

Ejemplo 38. Efecto de los nitrosotioles sobre el glaucoma inducido por alfa-quimotripsina

5 El procedimiento usado fue aquel descrito por Gabriele Campana, Claudio Bucolo, Giovanna Murari y Santi Spampinato en *Pharmacol. Exp Therap.*, Vol. 303, Issue 3, 1086-1094, Diciembre 2002.

10 Se inyectó a los animales una inyección intramuscular de dexametasona a una dosificación de 10 mg/kg de peso corporal, para evitar una inflamación inmediata. Los animales se anestesiaron con ketamina (50 mg/kg i.v.) en combinación con Dizepam.

15 Se usó xilocaína (4%) para la anestesia local tópica. Se insertó una cánula unida a un depósito en la cámara anterior con la ayuda de una aguja del calibre 30 para suministrar una presión hidrostática de 25 mm de Hg durante la inyección de la alfa-quimotripsina. A continuación se introdujo una segunda aguja del calibre 30 adecuadamente
20 conformada cerca de la pupila. Se irrigaron 150 unidades de alfa-quimotripsina recién preparadas en 0,1 ml de solución estéril a través de la cánula a la cámara posterior. Se tomaron precauciones para prevenir el contacto de la alfa-quimotripsina con el estroma de la córnea. Ambas cánulas se

156

extrajeran cuidadosamente sin pérdida significativa de humor acuoso. Inmediatamente después de la cirugía, el ojo se trató con Sofracort (corticoesteroides) para reducir la posibilidad de infección fúngica o microbiana.

- 5 Todos los animales se mantuvieron en observación durante 5 días y después de estos 5 días se midió diariamente la presión intraocular (IOP) con un tonómetro de indentación de tipo Schiontz usando pesos de 5,5 g y se determinó el periodo máximo necesario para conseguir un
- 10 incremento estable en la IOP por recopilación de las lecturas. La IOP se midió después de 15 días durante 3 días consecutivos, cada mañana (al mismo tiempo) para asegurar una IOP estable. Los criterios de exclusión en el estudio fue la retirada del estudio de aquellos conejos que
- 15 presentasen una IOP < 30 mm de Hg.

Tratamiento:

- Se observó a todos los animales respecto al desarrollo de glaucoma. Para la presente investigación se seleccionaron treinta animales con síntomas de glaucoma y
- 20 con una presión intraocular superior a 30 mm de Hg.

- Se administró el compuesto cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitroso-mercapto-piperidinio (Ejemplo 1g) a un grupo de conejos a una concentración del 0,05% en peso [0,05 g en 100 ml de
- 25 suelo salino] por instilación de 3 gotas. Para comparar los datos también se administró a otro grupo de conejos el compuesto Timolol (Timoftol®), usado ampliamente para el tratamiento de glaucoma, a una concentración del 0,5% en peso.

- 30 Las medidas de la presión intraocular están incluidas en la Tabla 2 en mm de Hg tomadas 0, 1 y 2 h después de la instilación de 3 gotas.

Grupo	Tratamiento	0 hr	1 hr	2 hr
Gr I	Ejemplo 1g	34,33 ± 0,68	24,72 ± 0,47	23,86 ± 0,32
Gr II	Timolol 0,5%	34,45 ± 0,58	24,77 ± 0,26	24,54 ± 0,26



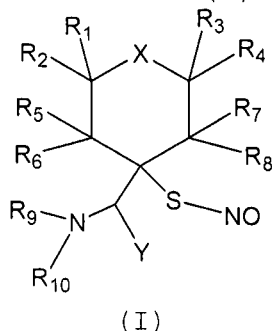
	(Timoftol® 0,5%)			
Control	Solución salina normal	33,76 ± 0,54	33,21 ± 0,34	32,37 ± 0,31

Estos resultados señalan que el compuesto del Ejemplo 1g de la presente invención reduce significativamente la presión intraocular, presentando resultados similares a aquellos obtenidos con un compuesto convencional incluso 5 cuando se usan concentraciones 10 veces menores.

158

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula (I)



5

en la que

10 R₁ y R₃ cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo y alquinilo; o R₁ y R₃ juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que incluye X;

R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo y alquinilo;

15 R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquinilo, arilo y aralquilo;

20 R₁₀ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquinilo, heterociclilo, -C(=O)R₁₁ y -S(=O)₂R₁₁, en las que R₁₁ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquinilo, arilo, aralquilo y heterociclilo;

25 Y es un alcóxicarbonilo con la fórmula -C(=O)OR₁₂, en la que R₁₂ se selecciona del grupo constituido por alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquinilo, arilo, aralquilo y heterociclilo; y

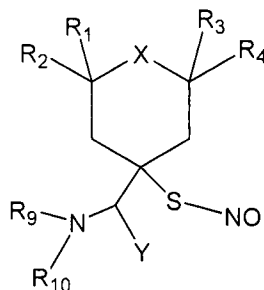
30 X se selecciona del grupo constituido por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y -NR₁₃; en la que R₁₃ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquinilo, arilo, aralquilo y heterociclilo;

159

o diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que cada uno de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 es hidrógeno.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 con la fórmula (II):



(II)

en la que

R_1 y R_3 cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; o R_1 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que incluye X;

R_2 y R_4 cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

R_9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y aralquilo C_7-C_{15} ;

R_{10} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-C(=O)R_{11}$ y $-S(=O)_2R_{11}$, en las que R_{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquinilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y heterociclilo;

Y es un alcoxycarbonilo con la fórmula $-C(=O)OR_{12}$, en la que R_{12} se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquinilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y heterociclilo; y

X se selecciona del grupo constituido por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR_{13} , en la que R_{13} se

160

selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquinilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y heterociclilo;

5 o diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 es
10 hidrógeno.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es $-NR_{13}$, en la que R_{13} se define como en la reivindicación 1.
15

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_6 .

20 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_{12} es un grupo alquilo C_1-C_6 .

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno de R_9 o R_{10} es hidrógeno.
25

9. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

- (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- 30 - cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-heptanoilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(heptanoilamino-etoxycarbonil-
35 metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-benzoilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(benzoilamino-etoxycarbonil-metil)-

161

- 1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(4-cloro-benzoilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
 - cloruro de (R,S)-4-[(4-cloro-benzoilamino)-
 - 5 etoxicarbonil-metil)]-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
 - (R,S)-(2-cloro-benzoilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
 - cloruro de (R,S)-4-[(2-cloro-benzoilamino)-
 - 10 etoxicarbonil-metil)]-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
 - (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo;
 - cloruro de (R,S)-4-{etoxicarbonil-[(piridin-3-
 - 15 carbonil)-amino]-metil}-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
 - (R,S)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
 - cloruro de (R,S)-4-(bencenosulfonilamino-
 - 20 etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
 - Acetato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
 - 25 - Mesilato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
 - Nitrato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-
 - 30 piperidinio;
 - Sulfato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
 - Bisulfato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-
 - 35 etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;

162

- Fosfato diácido de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- Lactato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 5 - Citrato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 10 - Salicilato de (R,S)-4-(Bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-acetato de etilo;
- 15 - (R,S)-(4-metil-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- (R,S)-(2-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- (R,S)-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- 20 - (R,S)-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(4-cloro-bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 25 - cloruro de (R,S)-4-(2-fluoro-bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(4-fluoro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- 30 - cloruro de (R,S)-4-(4-fluoro-bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-(1-metil-4-S-nitroso mercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- 35 - cloruro de (R,S)-4-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino-etoxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;

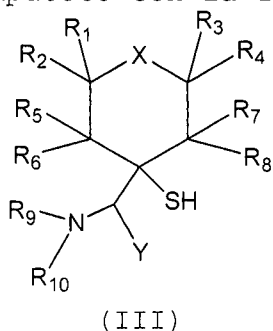
163

- (R,S)-formilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(etoxicarbonil-formilamino-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 5 - (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-acetato de etilo;
- (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de bencilo;
- (R,S)-(acetil-etil-amino)-(1-metil-4-S-
- 10 nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- (R,S)-acetilamino-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etiloxicarbonil-metil)-1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 15 - (R,S)-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-1-etil-4-{etoxicarbonil-[(piridin-3-carbonil)-amino]-metil}-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-acetilamino-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-
- 20 piperidin-4-il)-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-etiloxicarbonil-metil)-1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de etilo;
- 25 - cloruro de (R,S)-1-bencil-4-{etoxicarbonil-[(piridin-3-carbonil)-amino]-metil}-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-etil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-formilamino-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-1-etil-4-(etiloxicarbonil-
- 30 formilamino-metil)-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-(1-bencil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-formilamino-acetato de etilo;
- cloruro de (R,S)-1-bencil-4-(etiloxicarbonil-formilamino-metil)-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- 35 - (R,S)-acetilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de metilo;
- cloruro de (R,S)-4-(acetilamino-metiloxicarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;

169

- (R,S)-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-[(piridin-3-carbonil)-amino]-acetato de metilo;
- (R,S)-bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de metilo;
- 5 - cloruro de (R,S)-4-(bencenosulfonilamino-metoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio;
- (R,S)-formilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidin-4-il)-acetato de metilo;
- 10 - (R,S)-acetilamino-(4-nitrosomercapto-tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetato de etilo; y
- (R,S)-bencenosulfonilamino-(4-nitrosomercapto-tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetato de etilo;
- o enantiómeros, solvatos de los mismos.
- 15
- 10. Compuesto según la reivindicación 9, seleccionado del grupo que consiste en:
 - (R)- bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto -piperidin-4-il)-acetato de etilo;
 - 20 - (S)- bencenosulfonilamino-(1-metil-4-S-nitrosomercapto -piperidin-4-il)-acetato de etilo;
 - cloruro de (S)-4-(bencenosulfonilamino-etoxycarbonil-metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio; y
 - cloruro de (R)-4-(bencenosulfonilamino-etoxycarbonil-
 - 25 metil)-1-metil-4-S-nitrosomercapto-piperidinio.

- 11. Procedimiento para la síntesis de un compuesto con la fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 que comprende la nitrosación de la
- 30 función tiol de un compuesto con la fórmula (III)



165

en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la reivindicación 1.

5 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en la que dicha nitrosación comprende la puesta en contacto de dicho compuesto con la fórmula (III) con un reactivo seleccionado del grupo constituido por ácido nitroso, alquilnitritos, NO gaseoso, NOCl, NOBr, N_2O_3 , N_2O_4 y $BrCH_2NO_2$.

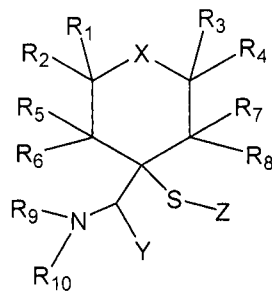
10

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicho reactivo se produce *in situ* en el medio de reacción.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones

15 11 a 13 que comprende las siguientes etapas:

a) la retirada del grupo Z de un compuesto con la fórmula (IV)



(IV)

20 en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la reivindicación 1, y Z se selecciona del grupo constituido por alquilo no sustituido, alquenilo, aralquilo C_7-C_{20} , $-Si(R')_3$, $-C(=O)R'$, en las que R' se selecciona del grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y aralquilo;

25

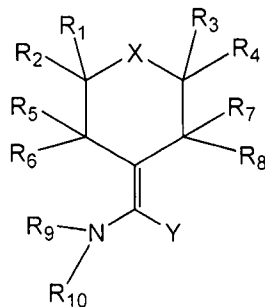
para obtener un compuesto con la fórmula (III) como se ha definido en la reivindicación 10; y

30 b) la nitrosación de la función tiol de dicho compuesto con la fórmula (III) obtenido en la etapa a).

166-

15. Procedimiento según la reivindicación 14 que comprende las siguientes etapas:

- a) la adición de un compuesto con la fórmula HS-Z, en la que Z es como se ha definido en la reivindicación 14, en presencia de una base, a un compuesto con la fórmula (V)



(V)

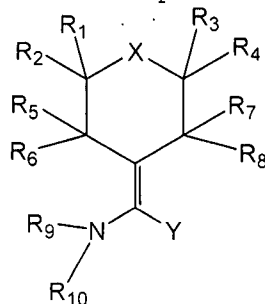
en la que

- 10 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la reivindicación 1; para obtener un compuesto con la fórmula (IV) como se ha definido en la reivindicación 14;
- 15 b) la retirada del grupo Z de dicho compuesto con la fórmula (IV) obtenido en la etapa a); para obtener un compuesto con la fórmula (III), como se ha definido en la reivindicación 11; y
- c) la nitrosación de la función tiol de dicho compuesto con la fórmula (III) obtenido en la etapa b).

20

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que comprende las siguientes etapas:

- a) la adición de SH_2 a un compuesto con la fórmula (V)



(V)

25

en la que

167

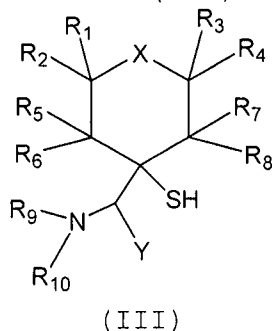
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la reivindicación 1;

para obtener un compuesto con la fórmula (III) como se ha definido en la reivindicación 11; y

- 5 b) la nitrosación de la función tiol de dicho compuesto con la fórmula (III) obtenido en la etapa a).

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en donde al menos uno de los compuestos de fórmula (III), fórmula (IV) y/o fórmula (V) se somete a separación quiral.

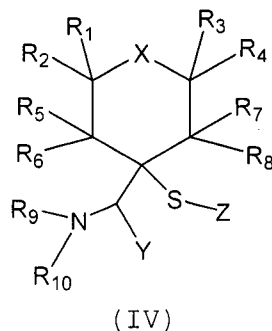
18. Compuesto con la fórmula (III)



en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la reivindicación 1; diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

19. Procedimiento para la síntesis de un compuesto con la fórmula (III) como se ha definido en la reivindicación 18 que comprende la retirada del grupo Z de un compuesto con la fórmula (IV)



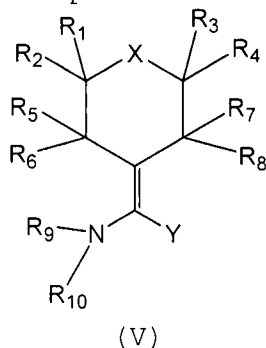
168

en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la reivindicación 1, y Z se selecciona del grupo constituido por alquilo no sustituido, alqueni-
 5 lo, aralquilo C_7-C_{20} , $-Si(R')_3$, $-C(=O)R'$, en las que R' se selecciona del grupo constituido por alquilo, alqueni-
 lo, alquini-
 lo, arilo y aralquilo;

o

la adición de SH_2 a un compuesto con la fórmula (V)

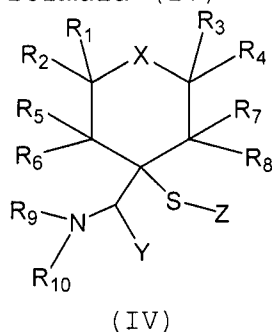


en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la reivindicación 1.

15

20. Compuesto con la fórmula (IV)

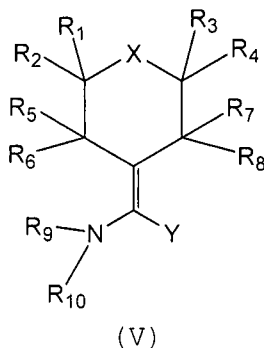


en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, Y$ y X son como se ha definido en la reivindicación 1, y Z se selecciona del grupo constituido por alquilo no sustituido, alqueni-
 20 lo, aralquilo C_7-C_{20} y $-Si(R')_3$, $-C(=O)R'$, en las que R' se selecciona del grupo constituido por alquilo, alqueni-
 25 lo, alquini-
 lo, arilo y aralquilo;
 diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

169

21. Procedimiento para la síntesis de un compuesto con la fórmula (IV) como se ha definido en la reivindicación 20 que comprende la adición de un compuesto con la fórmula HS-
5 Z, en la que Z es como se ha definido en la reivindicación 20, en presencia de una base, a un compuesto con la fórmula (V)



- 10 en la que

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y y X son como se ha definido en la reivindicación 1, diastereoisómeros, enantiómeros, sales o solvatos de los mismos.

- 15 22. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso como medicamento.

23. Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones
20 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de dolencias
25 mediadas por el NO.

25. Uso según la reivindicación 24 en el que dicha dolencia se selecciona del grupo constituido por disfunción plaquetaria, enfermedades endocrinas, metabólicas,
30 cardiovasculares, inflamatorias, genitourinarias, digestivas, dermatológicas, neuronales, relacionadas con el sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas,

trastornos mentales, trastornos cognitivos, enfermedades oftálmicas, dolencias respiratorias e infecciosas.

26. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 24 ó 25
5 en el que dicha dolencia se selecciona del grupo
constituido por hipertensión, trombosis, procesos
tromboembólicos, inflamación vascular o traumática,
complicaciones asociadas a la diabetes, isquemia-
reperusión, endarterectomía carótida y derivación
10 coronaria, rechazo de injertos, en intervenciones
coronarias percutáneas, como modulador del tono vascular,
síndrome de insuficiencia respiratorio en neonatos, asma,
hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, fibrosis
quística, enfermedades infecciosas provocadas por
15 bacterias, virus y protozoos, Leishmaniasis,
Tripanosomiasis, inhibición de la replicación del virus del
SIDA, enfermedades motrices del tracto gastrointestinal,
enfermedad inflamatoria del intestino, acalasia,
enfermedades de la vesícula biliar y el esfínter de Oddi,
20 en colangiopancreatografía, insuficiencia hepática,
fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal,
enfermedades del tracto genitourinario y disfunción
eréctil, preeclampsia, hiperplasia endometrial,
proliferación del músculo liso uterino, tumores de
25 miometrio, úlceras cutáneas, úlceras relacionadas con la
diabetes, glaucoma, enfermedad de Alzheimer, dolor y
fibromialgias.

27. Compuesto como se ha definido en cualquiera de las
30 reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento y/o
profilaxis de dolencias mediadas por el NO.

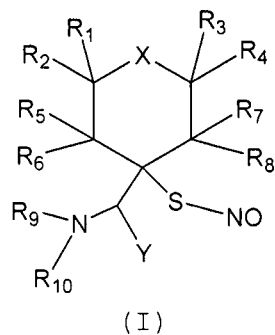
28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que dicha
dolencia se selecciona del grupo constituido por disfunción
35 plaquetaria, enfermedades endocrinas, metabólicas,
cardiovasculares, inflamatorias, genitourinarias,
digestivas, dermatológicas, neuronales, relacionadas con el
sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas;

trastornos mentales, trastornos cognitivos, enfermedades oftálmicas, dolencias respiratorias e infecciosas.

29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 27
5 ó 28 en el que dicha dolencia se selecciona del grupo
constituido por hipertensión, trombosis, procesos
tromboembólicos, inflamación vascular o traumática,
complicaciones asociadas a la diabetes, isquemia-
reperusión, endarterectomía carótida y derivación
10 coronaria, rechazo de injertos, en intervenciones
coronarias percutáneas, como modulador del tono vascular,
síndrome de insuficiencia respiratorio en neonatos, asma,
hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, fibrosis
quística, enfermedades infecciosas provocadas por
15 bacterias, virus y protozoos, Leishmaniasis,
Tripanosomiasis, inhibición de la replicación del virus del
SIDA, enfermedades motrices del tracto gastrointestinal,
enfermedad inflamatoria del intestino, acalasia,
enfermedades de la vesícula biliar y el esfínter de Oddi,
20 en colangiopancreatografía, insuficiencia hepática,
fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal,
enfermedades del tracto genitourinario y disfunción
eréctil, preeclampsia, hiperplasia endometrial,
proliferación del músculo liso uterino, tumores de
25 miometrio, úlceras cutáneas, úlceras relacionadas con la
diabetes, glaucoma, enfermedad de Alzheimer, dolor y
fibromialgias.

°RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de S-nitrosotiol con la fórmula (I)



los cuales tienen efecto vasodilatador e inhiben la agregación de las plaquetas, en virtud de los cual son útiles para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades mediadas por NO. La invención también se refiere a un procedimiento para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) y a intermedios de dicha síntesis.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Arias Sanz, Juan
ABG Patentes, S.L.
Avenida de Burgos, 16D
Edificio Euromor
E-28036 Madrid
ESPAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

30.03.2009

Applicant's or agent's file reference
P2511PC00

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2007/064565

International filing date (day/month/year)
27.12.2007

Priority date (day/month/year)
28.12.2006

Applicant
LACER, S.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ullrich, Josef
Tel. +49 89 2399-8048



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P2511PC00		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2007/064565		International filing date (day/month/year) 27.12.2007		Priority date (day/month/year) 28.12.2006
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D211/54				
Applicant LACER, S.A.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 2008-10-28		Date of completion of this report 30.03.2009		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Jeanjean, Fabien Telephone No. +49 89 2399-2920		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/064565

175

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-66 as originally filed

Claims, Numbers

1-29 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/064565



Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1 = WO03/086282

D2 = EP1157987

1 Novelty

1.1 The subject-matter of claims 1 to 29 seems to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

1.2 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document): a compound of formula (I) wherein Y^9 may be $NR_i-CR^6R^7$, or $CR^6R^7-NR_i$, X^9 may be CR^{10} , R^{10} may be $-(C(R_e)(R_f))_p-E$, wherein E may be a carboxylic ester or an amino, and R_e may be an amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino or an alkylcarboxylic acid, an arylcarboxylic acid (p. 107 to 111, cl. 1). There is an overlap between this formula (I) and the formula (I) of compound of claim 1 of the present application. By choosing a carboxylic ester and selecting a group of specific carboxylic esters, the application brings a new technical feature establishing a new technical teaching.

Novelty is acknowledged for the compound of claim 1 and the dependent claims 2 to 10 vis-à-vis D1.

The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of claims 11 to 29 which is therefore considered new vis-à-vis D1.

1.3 The document D2 discloses (the references in parentheses applying to this document): compounds 1, 2, 4 and 5 (p. 18, cl. 3 and 4, p. 19, cl. 7 and 8). The compound of claim 1 of the present invention differs in that Y is a carboxylic ester group and not a carboxylic acid or amide group.

Novelty is acknowledged for the compound of claim 1 and the dependent claims 2 to 10 vis-à-vis D2.

The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of claims 11 to 29 which is therefore considered new vis-à-vis D2.

2 Inventive step

2.1 The subject-matter of claims 1 to 29 seems to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2.1 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses (the references in parentheses applying to this document): a compound of formula (I) (p. 107, cl. 1) useful for treating cardiovascular diseases, autoimmune, inflammatory or proliferative diseases (p. 1, l. 5 to 25).

There is an overlap between the formula of the above-mentioned compound and the formula of the compound of claim 1 of the present application.

Novelty is acknowledged for the compound of claim 1.

However, the skilled reader knows that mere reproduction of the compounds described in D1 would lead to compounds retaining the claimed activity. The provision of alternatives compounds for treating cardiovascular diseases, or inflammatory diseases is thus solved in a obvious way by the skilled reader.

The problem underlying the current application appears to be the provision of further compounds having unexpected properties over the prior art.

In view of the comparative tests regarding the stability, the problem is considered to be solved.

An inventive step is therefore acknowledged for the subject-matter of claims 1 to 29.

3 Remarks

3.1 Y is an alkoxycarbonyl of formula $-C(=O)OR_{12}$ according to claim 1. But R_{12} is defined as alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, aryl, aralkyl and heterocyclyl.

This inconsistency between the definition of Y and the definition of R_{12} renders the scope for which protection is sought unclear.

3.2 If the application would enter in the european phase, the inventive step would be reconsidered according to the breadth of the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/064565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/54 C07D401/06 A61K31/44

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/086282 A (NITROMED INC [US]; FANG XINQIN [US]; GARVEY DAVID S [US]; GASTON RICKY) 23 October 2003 (2003-10-23) page 1, lines 5-25 page 107; claim 1	1-29
A	EP 1 157 987 A (LACER SA [ES]) 28 November 2001 (2001-11-28) cited in the application page 18; claim 3; compound 1 page 18; claim 4; compound 2 page 19; claim 7; compound 4 page 19; claim 8; compound 5	1-29



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2008

Date of mailing of the international search report

08/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/064565

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03086282	A	23-10-2003	AU 2003223491 A1 27-10-2003
			CA 2480832 A1 23-10-2003
			EP 1497268 A2 19-01-2005
			JP 2005537223 T 08-12-2005
EP 1157987	A	28-11-2001	AT 249428 T 15-09-2003
			AU 764725 B2 28-08-2003
			AU 3046000 A 18-08-2000
			BG 64983 B1 30-11-2006
			BG 105824 A 28-06-2002
			BR 0007395 A 30-10-2001
			CA 2359027 A1 03-08-2000
			CN 1337946 A 27-02-2002
			CZ 20012678 A3 17-10-2001
			DE 10083902 T0 10-01-2002
			DE 60005154 D1 16-10-2003
			DE 60005154 T2 08-07-2004
			DK 1157987 T3 24-11-2003
			EA 3577 B1 26-06-2003
			EE 200100389 A 16-12-2002
			WO 0044714 A1 03-08-2000
			ES 2147162 A1 16-08-2000
			ES 2206178 T3 16-05-2004
			GB 2363604 A 02-01-2002
			HR 20010562 A2 31-08-2002
			HU 0105203 A2 29-06-2002
			ID 29777 A 11-10-2001
			IL 144381 A 31-08-2005
			IS 6020 A 23-07-2001
			JP 3795330 B2 12-07-2006
			JP 2002535385 T 22-10-2002
			MX PA01007570 A 14-05-2003
			NO 20013385 A 17-09-2001
			NZ 513162 A 31-01-2003
			OA 11823 A 16-08-2005
			PL 349006 A1 17-06-2002
			PT 1157987 T 30-01-2004
			TR 200102003 T2 21-12-2001
			US 2002058629 A1 16-05-2002
			ZA 200106182 A 28-10-2002



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-078487- -00000-0000

Fecha: 2009-07-28 17:10:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO

REFERENCIA	Radicación No.	9 78487
	Solicitud internacional	pct/ep2007/064565
	Fecha inicio fase nacional	28/07/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	9654

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

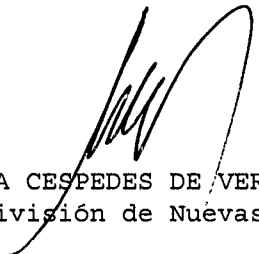
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 78487



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 21 AGO. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

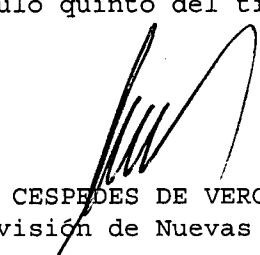
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
LACER S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	9 78487
	Solicitud internacional	pct/ep2007/064565
	Fecha inicio fase nacional	28/07/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	9655

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 21 AGO. 2009
adpall