



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 896**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 211/52 (2006.01)

C07D 211/36 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05732910 .4**

96 Fecha de presentación : **25.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1720872**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54

Título: **Derivados de aril y heteroaril-piperidincarboxilatos, su preparación y su aplicación como inhibidores de la enzima FAAH.**

30

Prioridad: **26.02.2004 FR 04 01950**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.10.2011

73

Titular/es: **SANOFI**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72

Inventor/es: **Abouabdellah, Ahmed;**
Almario García, Antonio;
Hoornaert, Christian;
Lardenois, Patrick y
Marguet, Frank

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 896 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

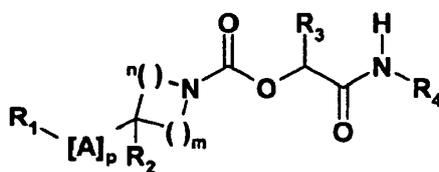
Derivados de aril y heteroaril-piperidincarboxilatos, su preparación y su aplicación como inhibidores de la enzima FAAH

5 La invención tiene por objeto los derivados de aril y heteroaril-piperidincarboxilatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Se conocen derivados de fenilalquilcarbamatos, de dioxan-2-alkilcarbamatos y del tipo ariloxialquilcarbamatos, descritos respectivamente en los documentos FR2850377 A, WO2004/020430 A2 y WO2005/077898, inhibidores de la enzima FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

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

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



(I)

elegido entre los compuestos de la siguiente tabla :

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
1.	fenilo	enlace	H	2	2	H	H
2.	fenilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
3.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	H	2	2	H	H
4.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
5.	5-iso-butil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
6.	6-iso-butil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
7.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
8.	5-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
9.	6-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
10.	6-(4-Cl-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
11.	5-(4-CF ₃ -fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
12.	6-(4-CF ₃ -fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
13.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1-metil-pirazol-3-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
14.	4-fenil-imidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
15.	5-fenil-1,3,9-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H
16.	5-fenil-1,3,9-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
17 .	5-(4-F-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H
18.	5-(4-F-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
19.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H
20.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
21.	3-(3-CF ₃ -fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	enlace	H	2	2	H	H
22.	3-(3-CF ₃ -fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
23.	benzoxazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
24.	benzotiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H
25.	benzotiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
26.	bencimidazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
27.	bencimidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H
28.	2-fenil-bencimidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
29.	benzotriazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
30.	5-CF ₃ -benzotriazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H
31.	indol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H
32.	4-Br-fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
33.	4-(4-F-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
34.	4-(4-Cl-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
35.	4-(4-CH ₃ -fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
36.	4-(4-n-butil-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
37.	4-(4-CF ₃ -fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
38.	4-(4-CH ₃ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
39.	4-(4-C ₂ H ₅ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
40.	4-(3-Cl,4-Cl-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
41.	4-(3-F,4-CH ₃ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
42.	9-(3-Cl-4-F-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
43.	naftalen-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃
44.	4-fenil-fenilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃
45.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃
46.	6-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃
47.	indol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
48.	indolin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
49.	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
50.	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
51.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
52.	bencimidazol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
53.	4-fenilimidazol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
54.	fenilo	(CH ₂) ₂	H	1	2	H	CH ₃
55.	4-F-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
56.	3-Cl-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
57.	4-Cl-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
58.	3-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
59.	4-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
60.	3-CN-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
61.	4-CH ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
62.	4-CH ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
63.	4-CH ₃ O-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
64.	9-CH ₃ O-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
65.	2-fenil-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
66.	3-fenil-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
67.	naftalen-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
68.	naftalen-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
69.	pirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
70.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
71.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
72.	6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
73.	tiazol-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
74.	isoquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
75.	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
76.	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
77.	indol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
78.	indolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
79.	pirrol[2,3-b]piridin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
80.	bencimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
81.	4-fenilimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
82.	3-Cl-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
83.	4-Cl-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
84.	3-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
85.	4-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
86.	3-CN-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
87.	2-fenil-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
88.	3-fenil-fenilo	((CH ₂) ₃)	H	2	2	H	CH ₃
89.	naftalen-1-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
90.	naftalen-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
91.	pirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
92.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
93.	tiazol-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
94.	3-Cl-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
95.	4-Cl-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
96.	3-CF ₃ -fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
97.	9-CF ₃ -fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
98.	3-CN-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
99.	2-fenil-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
100.	3-fenil-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
101.	naftalen-1-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
102.	naftalen-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
103.	pirimidin-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
104.	pirimidin-5-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
105.	tiazol-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
106.	3-Cl-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
107.	4-Cl-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
108.	3-CF ₃ -fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
109.	4-CF ₃ -fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
110.	3-CN-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
111.	2-fenil-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
112.	3-fenil-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
113.	naftalen-1-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
114.	naftalen-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
115.	pirimidin-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
116.	pirimidin-5-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
117.	tiazol-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
118.	6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
119.	6-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃

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

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los siguientes compuestos :

- 5 4-{5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-(4'-clorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-(4'-etoxibifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 10 4-[(6-ciclopentilpiridin-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[2-(3-clorofenil)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[2-(4-clorofenil)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 15 4-(2-bifenil-3-iletal) piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[2-(1-naftil)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[2-(2-naftil)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[2-(6-ciclopentilpiridin-2-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[2-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 20 4-(2-isoquinolin-1-iletal) piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[3-(3-clorofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[3-(4-clorofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-{3-[4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 25 4-[3-(3-cianofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-(3-bifenil-2-ilpropil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-(3-bifenil-3-ilpropil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[3-(1-naftil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[3-(2-naftil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 30 4-[3-(1,3-tiazol-2-il)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[(3-clorofenil)etinil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-[(4-clorofenil)etinil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-(bifenil-3-iletal) piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
4-(1-naftiletal) piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

4-(2-naftiletinil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

4-(3-bifenil-2-ilprop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

4-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

Entre los compuestos según la invención, se pueden citar los siguientes compuestos :

- 5 4-fenilpiperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
 4-fenilpiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
 4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
 4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
 4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 10 9-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
 4-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
 4-(4'-clorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
 4-hidroxi-4-(4'-metilbifenil-4-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 15 4-(4'-butilbifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
 4-hidroxi-4-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
 4-hidroxi-4-[4'-(metiloxi)bifenil-4-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
 4-[4'-(etiloxi)bifenil-4-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
 4-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
- 20 4-[3'-fluoro-4'-(metiloxi)bifenil-4-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
 4-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
 4-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo ;
 4-(1H-indol-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 25 4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
 4-(1H-bencimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 30 4-[(4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
 3-(2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo;
 4-[2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
 4-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
 4-[2-(1H-indol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
- 35 4-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;
 4-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;

4-[2-(1H-bencimidazol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo ;

4-[2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etil]piperidin-1-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo.

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

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

10 Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables farmacéuticamente, si bien las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención. Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la invención, se entiende por :

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

alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo- C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo o hexilo ;

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

cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo un grupo cicloalquilo- C_{3-7} representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ;

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

alquinileno- C_2 , un grupo $-C\equiv C-$;

alcoxi, un grupo $-O-$ alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;

tioalquilo, un grupo $-S-$ alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;

30 fluoroalquilo, un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;

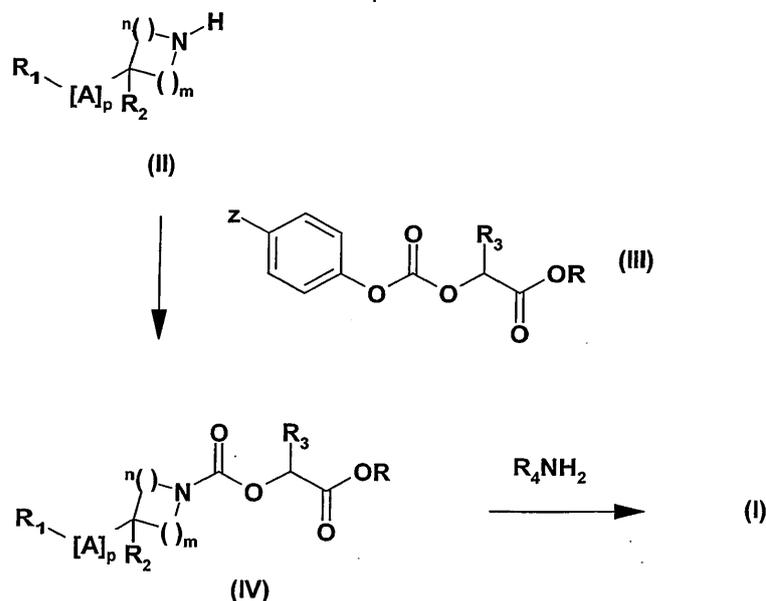
fluoroalcoxi, un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;

fluorotioalquilo, un grupo tioalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor

35 átomo de halógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse según el método ilustrado por el esquema siguiente.

Esquema



Los compuestos de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula general (II), en la que R_1 , A, R_2 , p, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I), con un carbonato de fórmula general (III), en la que Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo, en un disolvente tal como tolueno, dicloroetano o acetonitrilo, o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C. Los carbamato-ésteres de fórmula general (IV) obtenidos de esta manera se transforman en compuestos de fórmula general (I), por aminólisis mediante una amina de fórmula general R_4NH_2 en la que R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general (I). La reacción de aminólisis puede realizarse en un disolvente tal como metanol o etanol, o bien en una mezcla de disolventes tales como metanol y tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula general (I) o (IV), en la que R_1 representa un grupo de tipo arilo-arilo, arilo-heteroarilo, heteroarilo-arilo o heteroarilo-heteroarilo, también pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula general (I) o (IV) correspondientes, para las que R_5 está sustituido con un átomo de cloro, bromo, yodo o con un grupo triflato en la posición en la que el grupo R_7 debe introducirse, con un derivado del ácido aril o heteroaril-borónico siguiendo las condiciones de reacción de Suzuki (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) o con un derivado de aril o heteroaril-alkylestannano siguiendo las condiciones de reacción de Stille (Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524).

Los carbonatos de fórmula general (III) pueden prepararse según cualquier método descrito en la bibliografía, por ejemplo, por reacción de un alcohol de fórmula general $HOCHR_3COOR$ en la que R representa un grupo metilo o etilo con cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

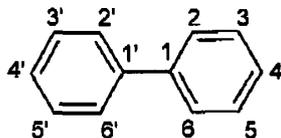
Los compuestos de fórmula general (II), así como las aminas de fórmula general R_4NH_2 , cuando su modo de preparación no esté descrito, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía o pueden prepararse según diferentes métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula general (IV) en la que R_1 , A, R_2 , R_3 , p, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo son nuevos y también forman parte de la invención. Son útiles como intermedios de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

Los ejemplos que siguen a continuación ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Los microanálisis, los espectros de IR y de RMN y/o los análisis por LS-MS (Cromatografía Líquida acoplada con Espectroscopía de Masas) confirman las estructuras y las purzas de los compuestos obtenidos.

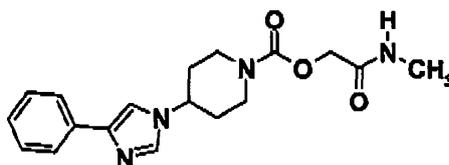
PF(°C) representa el punto de fusión en grados Celsius. Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1a columna de la tabla siguiente.

La nomenclatura IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada - IUPAC en inglés) se ha utilizado para la denominación de los compuestos en los ejemplos siguientes. Por ejemplo, para el grupo bifenilo, se ha respetado la numeración siguiente:



5 Ejemplo 1 (compuesto n° 14)

4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



1.1. 4-[(metilsulfonyl)oxi]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Con agitación, se añaden gota a gota 1,4 ml (17,9 mmoles) de cloruro de metanosulfonyl a una disolución de 3,0 g (14,9 mmoles) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 2,2 ml (17,9 mmoles) de trietilamina en 60 ml de diclorometano enfriada en un baño de hielo. Se mantiene la agitación durante una hora a 0°C y después 4 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con 100 ml de diclorometano y se lava sucesivamente con 100 ml de una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se tritura el resto en una mezcla 50/50 de ciclohexano y dietiléter para obtener 3,7 g de producto en forma de un sólido blanco.

1.2. 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una suspensión de 1,1 g (27,9 mmoles) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite) en 30 ml de N,N-dimetilformamida enfriada en un baño de hielo, se añade gota a gota una disolución de 4,0 g (27,9 mmoles) de 4-fenilimidazol en 40 ml de N,N-dimetilformamida. Se agita una hora a temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 2,6 g (9,3 mmoles) de 4-[(metilsulfonyl)oxi]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.1., en disolución en 20 ml de N,N-dimetilformamida. A continuación se calienta a 80°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye con 150 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo. Se decanta y se extrae dos veces la fase acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas dos veces con 100 ml de agua y con 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol para obtener 1,0 g de producto en forma de aceite amarillo.

1.3. 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidina

Se añaden gota a gota 5,6 ml (76,3 mmoles) de ácido trifluoroacético a una disolución de 1,0 g (3,05 mmoles) de 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 1.2., en 60 ml de diclorometano enfriada en un baño de hielo. Se agita una hora a temperatura ambiente y se evapora a sequedad. Se recoge el resto en 25 ml de agua y se añaden 2 ml de una disolución acuosa al 30% de hidróxido de sodio. Se agita durante 30 minutos y se extrae cuatro veces con 80 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad para obtener 0,7 g de producto en forma de aceite amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

1.4. 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se calienta a 60°C durante una noche, una disolución de 1,0 g (4,4 mmoles) de 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidina preparada según la etapa 1.3. y de 1,18 g (5,2 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxi]acetato de etilo (J. Med. Chem, 1999, 42, 277-290) en 50 ml de tolueno. Se evapora a sequedad y se recoge el resto con 80 ml de acetato de etilo y 80 ml de agua. Se decanta y se extrae la fase acuosa tres veces con 80 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 80 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se secan sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol para obtener 0,35 g de producto.

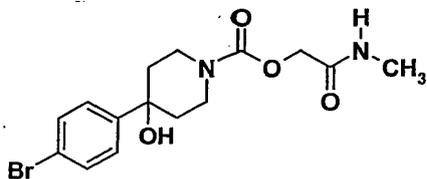
1.5. 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- 5 Se disuelven 0,35 g (0,98 mmoles) de 4-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo obtenido en la etapa 1.4., en 7 ml de metanol. Se añaden 1,5 ml (3 mmoles) de una disolución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano. Después de 16 horas a temperatura ambiente, se añade 1 ml (2 mmoles) de una disolución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano y se deja reaccionar 6 horas adicionales. Se evapora a sequedad y se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2, 97/3, 96/4 y 95/5 de diclorometano y metanol. Se tritura en dietiléter para obtener 0,20 g de producto en forma de un sólido blanco.

Punto de Fusión (°C): 192-194

LC-MS : M+H= 343

- 10 RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7, 75 (d, 2H) ; 7,60 (s, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,05 (s ancho, 1H); 4,65 (s, 2H); 4,35 (m, 2H); 4,15 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 2,90 (d, 3H); 2,20 (m, 2H); 2,05-1,85 (m, 2H).

Ejemplo 2 (compuesto N°32)**4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**

- 15 **2.1. 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxietilo**

Se calienta a 50°C durante 20 horas una mezcla de 2,24 g (10 mmoles) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo y 2,56 g (10 mmoles) de 4-(4-bromofenil)-4-piperidol en disolución en 40 ml de tolueno. Se evapora a sequedad la disolución en baño maría bajo presión reducida. Se obtiene un aceite que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

- 20 **2.2. 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**

El 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxietilo obtenido en la etapa 2.1., se agita durante 3 horas en una disolución de metilamina al 33% en metanol. Se concentra la disolución en baño maría bajo presión reducida. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se obtienen 2,6 g de producto en forma de aceite que se solidifica progresivamente.

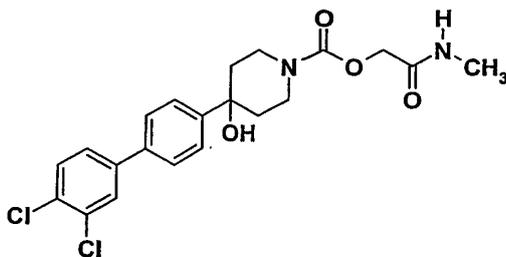
- 25 Punto de fusión (°C): 57-60

LC-MS : M+H = 371

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ(ppm) : 7,55 (s ancho, 1H); 7,50 (d, 2H) ; 7,40 (d, 2H); 5,20 (s, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,60 (d, 3H); 1,90-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 3 (compuesto n° 40)

- 30 **4-(3',4'-diclorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



Se mezcla 0,1 g (0,27 mmoles) de 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo obtenido siguiendo el ejemplo 2, 0,077 g (0,4 mmoles) de ácido 3,4-diclorofenilborónico, 10 mg de tetraquis-

(trifenilfosfina)paladio(0), 2 ml de disolución acuosa 2M de carbonato de sodio, 0,5 ml de etanol y 4 ml de tolueno previamente desgaseado con nitrógeno. Se calienta a 80°C con agitación durante 20 horas. Se filtra en caliente sobre un cartucho hidrófobo, se lava con tetrahidrofurano (THF) y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía LC-MS sobre fase de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / acetato de etilo / metanol para obtener 0,069 g de producto cristalino.

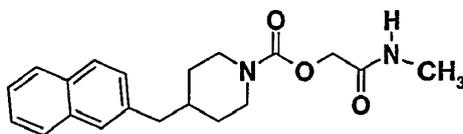
Punto de Fusión (°C): 156-158

LC-MS : M+H = 438

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ(ppm) : 7,95 (s, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,70 (m, 4H); 7,60 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 2,60 (d, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,65 (m, 2H).

10 Ejemplo 4 (compuesto n° 43)

4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



4.1. 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Bajo atmósfera de argón, se añaden 8,0 ml de una disolución 0,5 N (4 mmoles) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano a una disolución de 0,789 g (4 mmoles) de 4-metilidenpiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Tetrahedron Letters 1996, 37(30), 5233-5234) en disolución en 5 ml de tetrahidrofurano. Se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden 0,787 g (3,8 mmoles) de 2-bromonaftaleno en disolución en 9 ml de N,N-dimetilformamida, 0,829 g (6,0 mmoles) de carbonato de potasio en disolución en 1 ml de agua y 0,16 g (0,20 mmoles) de complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano. Se calienta a reflujo durante una noche. Se diluye la mezcla de reacción con 150 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se decanta la fase orgánica y se lava con 25 ml de agua y con 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1, 95/5 y 90/10 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 0,79 g de producto en forma de un líquido viscoso incoloro.

25 4.2. 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidina

Se disuelven 0,79 g (2,43 mmoles) de 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en la etapa 4.1., en 10 ml de diclorometano y se añaden 2 ml (25 mmoles) de ácido trifluoroacético. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evapora bajo presión reducida, se añaden 4 ml de 1,2-dicloroetano y se evapora de nuevo. Se recoge el resto en una mezcla de 50 ml de diclorometano y 15 ml de una disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. Se decanta la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con 25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con 15 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en vacío para proporcionar 0,52 g de producto en forma de aceite naranja, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

4.3. 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(etoxi)-2-oxoetilo

35 Se calienta a 60°C durante una noche, una mezcla de 0,52 g (2,3 mmoles) de 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidina obtenida en la etapa 4.2., y de 0,69 g (3,11 mmoles) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo en 10 ml de tolueno y 5 ml de acetonitrilo. Se evapora en vacío. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10, 85/15 y 80/20 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 0,56 g de producto en forma de un líquido viscoso incoloro.

40 4.4. 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven en 3 ml de metanol 0,54 g (1,52 mmoles) de 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-(etoxi)-2-oxoetilo obtenido en la etapa 4.3. y se añaden 3 ml (6,0 mmoles) de una disolución de metilamina 2 M en tetrahidrofurano. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente, se añaden 1,5 g de sílice y se evapora. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98,5/1,5 y 97/3 de diclorometano y metanol. Se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y diisopropiléter para obtener 0,43 g de producto en forma de un sólido blanco.

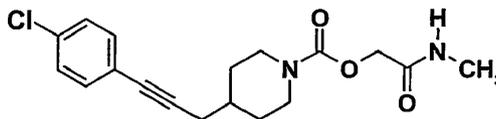
Punto de Fusión (°C): 150-152

LC-MS : M+H 341

RMN-1H (CDCl₃) δ(ppm) : 7,80 (m, 3H); 7,60 (s, 1H); 7,45 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H); 6,10 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,15 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,85-2,75 (m+d, 4H); 1,90-1,70 (m, 3H); 1,35-1,15 (m, 2H).

Ejemplo 5 (compuesto n° 107)

5 **4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo**



5.1. 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 A una disolución de 30,4 g (132 mmoles) de 4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 150 mL de diclorometano, enfriada a 0°C, se añaden por parte 70,9 g (167 mmoles) de (1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1*H*)-ona (reactivo de Dess-Martin). Se agita 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 150 mL de una disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₃) y se mantiene la agitación durante 30 minutos adicionales. Se decanta la fase orgánica, se lava con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para obtener 30,1 g (132 mmoles) de producto en forma de aceite incoloro que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

15 **5.2. 4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

20 A una disolución de 139,4 g (531 mmoles) de trifenilfosfina en 440 mL de tolueno, enfriada a -20°C, se añaden 47,6 mL (531 mmoles) de tribromometano y 59,6 g (531 mmoles) de *terc*-butilato de potasio. Se mantiene la agitación a -20°C durante 15 minutos y se añade una disolución de 30,1 g (131 mmoles) de 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 5.1., en 240 mL de tolueno. Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden 300 mL de dietiléter, se filtra el sólido formado y se evapora el filtrado. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano para obtener 32,6 g (85 mmoles) de producto en forma de aceite amarillo.

5.3. 4-prop-2-in-1-ilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se disuelven 32,6 g (85 mmoles) de 4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 5.2., en 420 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se enfría a -78°C y se añaden gota a gota, con buena agitación, 106 mL de una disolución 1,6 M de *n*-butillitio (170 mmoles) en hexano disuelto en 100 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se mantiene la agitación a -78°C durante 3 horas y a -20°C durante 1 hora. Se enfría a -78°C y se añaden 130 mL de una disolución de ácido clorhídrico 1,25 M en etanol. Se vuelve a calentar a temperatura ambiente durante una hora. Se añade acetato de etilo y agua. Se decanta la fase orgánica, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano y con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol para obtener 32,4 g (85,2 mmoles) de producto en forma de un aceite incoloro.

5.4. 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se disuelven 2,29 g (9,6 mmoles) de 1-cloro-4-yodo-benceno y 1,7 mL (12 mmoles) de trietilamina en 5 mL de tetrahidrofurano. Bajo argón se añaden 0,076 g (0,40 mmoles) de yoduro cuproso y 0,168 g (0,24 mmoles) de complejo de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio y gota a gota, una disolución de 1,78 g (8 mmoles) de 4-prop-2-in-1-ilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, preparado en la etapa 5.3., en 3 mL de tetrahidrofurano. Se prosigue la agitación durante una noche. Se añaden 25 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava sucesivamente con 25 mL de amoniaco al 10%, 25 mL de agua y 25 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 y 90/10 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 2,15 g (6,44 mmoles) de producto en forma de un aceite amarillo.

5.5. 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidina

45 Se disuelven 2,13 g (6,38 mmoles) de 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la etapa 5.4., en 15 mL de diclorometano. Se añade gota a gota una disolución de 4,9 mL (63,8 mmoles) de ácido trifluoroacético en 5 mL de diclorometano. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente y se evapora a sequedad. Se añaden 25 mL de dicloroetano y se vuelve a evaporar a sequedad. Se recoge el resto en una mezcla de 70 mL de acetato de etilo, 10 mL de una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio y 10 mL de amoniaco al

30%. Se decanta la fase orgánica, se lava 2 veces con 10 mL de agua y con 10 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para obtener 1,39 g (5,94 mmoles) de producto en forma de aceite marrón, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

5.6. 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

- 5 Se calienta a 70°C durante 5 horas una disolución de 1,39 g (5,94 mmoles) de 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidina, preparada en la etapa 5.5. y de 1,86 g (8,33 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxi]acetato de etilo en 12 mL de tolueno. Se evapora a sequedad y se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10 y 80/20 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,89 g (5,19 mmoles) de producto en forma de un aceite viscoso.

10 5.7. 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- Se disuelven 0,91 g (2,51 mmoles) de 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo, preparado en la etapa 5.6. en 4 mL de metanol. Se añaden 2,5 mL (25 mmoles) de una disolución de metilamina al 33% en etanol y se deja una noche a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad y se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99,5/0,5, después 98/2 y 96/4 de diclorometano y metanol. Se cristaliza en hexano y se seca en vacío para obtener 0,50 g (1,43 mmoles) de producto en forma de polvo blanco.

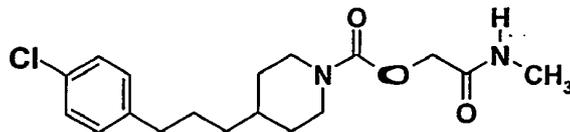
Punto de Fusión (°C): 101-103

LC-MS : M+H = 349

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,20 (m, 4H); 6,30 (m, 1H); 4,50 (s ancho, 2H); 4,10 (d ancho, 2H); 2,75 (m+d, 5H), 2,30 (d, 2H); 1,85-1,60 (m, 3H); 1,35-1,15 (m, 2H).

20 Ejemplo 6 (compuesto n° 83)

4-[3-(4-clorofenil)propil]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



- 25 Se disuelven 0,156 g (0,448 mmoles) de 4-[3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-il]piperidin-1-carboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, preparado siguiendo el ejemplo 5, en 2 mL de etanol. Se añaden 16 mg de dióxido de platino. Se agita en atmósfera de hidrógeno a presión y temperatura ambiente durante 2 horas y a 40°C durante 2 horas más. Se filtra sobre celite y se evapora el filtrado. Se purifica el resto mediante cromatografía HPLC en gel de Nucleosil eluyendo con un gradiente 70/30/0 a 0/80/20 de hexano, acetato de etilo y metanol para obtener 0,108 mg (0,306 mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

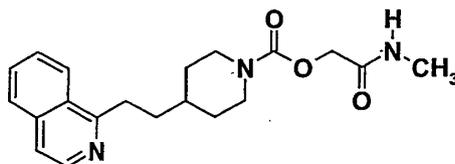
Punto de Fusión (°C): 118-120

30 LC-MS : M+H= 353

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,25 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 6,05 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,10 (d ancho, 2H); 2,90 (d, 3H); 2,80 (t ancho, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,75-1,55 (m, 4H); 1,45 (m, 1H); 1,35-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 7 (compuesto n° 74)

4-(2-isoquinolin-1-iletil)-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



35

7.1. 4-(yodometil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo

5 A una disolución de 10 g (46,45 mmoles) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo, de 15,84 g (60,38 mmoles) de trifenilfosfina y de 4,74 g (69,67 mmoles) de imidazol en 200 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas fracciones 14,15 g (55,74 mmoles) de yodo (I₂) manteniendo la temperatura del medio de reacción entre 0°C y 5°C. Se continúa con agitación, a 0°C, durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 4 horas.

10 Se añaden 100 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10 de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 13,70 g (42,13 mmoles) de producto en forma de aceite incoloro.

7.2. 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo

15 A una disolución de 2,202 g (15,38 mmoles) de 1-metilisoquinolina en 150 ml de tetrahidrofurano, enfriada a aproximadamente -70°C, se adicionan gota a gota 10 ml (20 mmoles) de una disolución (2 M) de diisopropilamida de litio (LDA) en una mezcla de tetrahidrofurano y n-hexano. Se mantiene la agitación a -70°C durante 10 minutos y se adiciona lentamente una disolución de 5 g (15,38 mmoles) de 4-(yodometil)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo, obtenido en la etapa 7.1., en 30 ml de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos de agitación a -70°C, se adicionan 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio.

20 Se deja que alcance la temperatura ambiente, se separa la fase acuosa y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1 y 98/2 de diclorometano y metanol. Se obtienen 1,80 g (5,29 mmoles) de producto en forma de un aceite amarillo.

7.3. (2-piperidin-4-iletíl)-1-isoquinolina

25 A una disolución de 1,60 g (4,70 mmoles) de 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo, obtenido en la etapa 7.2., en 15 ml de 1,4-dioxano, se añaden a temperatura ambiente 3,90 ml (23,50 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico (6N) en isopropanol. Se lleva la mezcla de reacción a aproximadamente 60°C durante 12 horas.

30 Se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se recoge el clorhidrato obtenido en 5 ml de agua y se adiciona lentamente, con agitación, una disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio hasta pH 9. Se extrae dos veces la fase acuosa con cloroformo, se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,400 g (1,66 mmoles) de producto en forma de un aceite marrón.

7.4. 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo

35 Se calienta a 70°C durante 18 horas, una disolución de 0,320 g (1,33 mmoles) de (2-piperidin-4-iletíl)-1-isoquinolina, obtenida en la etapa 7.3., y de 0,388 g (1,73 mmoles) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo en 10 ml de tolueno.

Se deja que alcance la temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y se purifica el resto obtenido de esta manera mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 40/60 de acetato de etilo y ciclohexano. Se obtienen de esta manera 0,390 g (1,05 mmoles) de producto en forma de un aceite viscoso.

7.5. 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

40 A una disolución de 0,380 g (1,03 mmoles) de 4-(2-isoquinolin-1-iletíl)-1-piperidincarboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo, preparado en la etapa 7.4., en 10 ml de metanol, se añaden 2,60 ml (5,13 mmoles) de una disolución de metilamina (2 M) en tetrahidrofurano. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas.

45 Después de concentrar bajo presión reducida, se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y metanol. Se obtiene un sólido que se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y diisopropiléter. Se obtienen de esta manera 0,315 g (0,88 mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

LC-MS : M+H = 356.

Punto de Fusión (°C): 126-128

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,50 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 6,10 (s ancho, 1H); 4,60 (s ancho, 2H); 4,20 (m, 2H); 3,35 (dd, 2H); 2,90 (m+d, 5H) ; 1,90 (m, 4H); 1,65 (m, 1H); 1,30 (m, 2H).

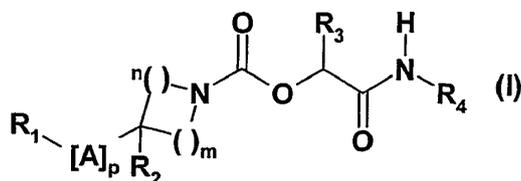
50 La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. En esta tabla :

todos los compuestos están en forma de base libre,

n-butilo representa un grupo butilo lineal.

Tabla

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	PF°C (M+H)
1.	fenilo	enlace	H	2	2	H	H	160-162
2.	fenilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	76-78
3.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	H	2	2	H	H	(331)
4.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	(345)
5.	5-iso-butil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	98-100
6.	6-iso-butil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	(334)
7.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	(346)
8.	5-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	151-153
9.	6-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	104-106
10.	6-(4-Cl-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	136-138
11.	5-(4-CF ₃ -fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	203-205
12.	6-(4-CF ₃ -fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	128-130
13.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1-metil-pirazol-3-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	160-162
14.	4-fenil-imidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	192-194
15.	5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H	152-154
16.	5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	114-116
17.	5-(4-F-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H	158-160
18.	5-(4-F-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	163-165
19.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H	130-130



20.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	123-125
21.	3-(3-CF ₃ -fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	enlace	H	2	2	H	H	133 -135
22.	3-(3-CF ₃ -fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	119 -121
23.	benzoxazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	137 -139
24.	benzotiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H	148 -150
25.	benzotiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	120 -122
26.	bencimidazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	213-215
27.	bencimidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H	206-208
28.	2-fenil-bencimidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	193 -195
29.	benzotriazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃	129-131
30.	5-CF ₃ -benzotriazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H	152-154
31.	indol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H	178-180
32.	4-Br-fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	57 -60
33.	4-(4-F-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	212-214
34.	4-(4-Cl-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	223-225
35.	4-(4-CH ₃ -fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	179-181
36.	4-(4-n-butil-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	(425)
37.	4-(4-CF ₃ -fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	191-193
38.	4-(4-CH ₃ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	175-176
	39. 4-(4-C ₂ H ₅ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	165-167
40.	4-(3-Cl,4-Cl-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	156-158
41.	4-(3-F,4-CH ₃ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	(417)
42.	4-(3-Cl,4-F-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃	123- 125
43:	naftalen-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
44.	4-fenil-fenilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	115-117
45.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	(360)
46.	6-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114

47.	indol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	158-159
48.	indolin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	115-116
49.	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	158-159
50.	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	(332)
51.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	(317)
52.	bencimidazol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	(317)
53.	4-fenilimidazol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H	124- 125
54.	fenilo	(CH ₂) ₂	H	1	2	H	CH ₃	(291)
55.	4-F-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
56.	3-Cl-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	86-88
57.	4-Cl-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
	58. 3-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	103-105
59.	4-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	131-133
60.	3-CN-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(330)
61.	4-CH ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	125-127
62.	4-CH ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	117-119
63.	4-CH ₃ O-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	123-125
64.	4-CH ₃ O-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	122-124
65.	2-fenil-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(381)
66.	3-fenil-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	113-115
67.	naftalen-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
68.	naftalen-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	106-108
69.	pirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	160-170
70.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	123-125
71.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(374)
72.	6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	130-132
73.	tiazol-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	97-99

74.	isoquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	126-128
75.	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(346)
76.	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	112-114
77.	indol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(330)
78.	indolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	92-93
79.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(331)
80.	bencimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	181-182
81.	4-fenilimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	183-184
82.	3-Cl-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	92-94
83.	4-Cl-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	118-120
84.	3-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	106-108
85.	4-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	111-113
86.	3-CN-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	118-120
87.	2-fenil-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(395)
88.	3-fenil-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	116-118
89.	naftalen-1-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(369)
90.	naftalen-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	112-114
91.	pirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	105-107
92.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	105-107
93.	tiazol-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(326)
94.	3-Cl-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	85-87
95.	4-Cl-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	122-124
96.	3-CF ₃ -fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(369)
97.	4-CF ₃ -fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	134-136
98.	3-CN-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(326)
99.	2-fenil-fenilo	C=C	H	2	2	H	CH ₃	(377)
100	3-fenil-fenilo	C=C	H	2	2	H	CH ₃	(377)

101	naftalen-1-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(351)
102	naftalen-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(351)
103	pirimidin-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(303)
104	pirimidin-5-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	136-138
105	tiazol-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(308)
106	3-Cl-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	91-93
107	4-Cl-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	101-103
108	3-CF ₃ -fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	113-115
109	4-CF ₃ -fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
110	3-CN-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
111	2-fenil-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	99-101
112	3-fenil-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	(391)
113	naftalen-1-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	98-100
114	naftalen-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	99-101
115	pirimidin-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	91-93
116	pirimidin-5-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	113-115
117	tiazol-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
118	6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	119-121
119	6-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(431)

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibitor de la enzima FAAH (Fatty Acid amido Hydrolase).

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

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de CI_{50} (concentración que inhibe 50% de la actividad enzimática control de la FAAH) comprendidos entre 0,001 y $1\mu M$.

Por ejemplo, los compuestos n°39 y 40 de la tabla presentan CI_{50} de respectivamente 0,095 y 0,098 μM .

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención poseen una actividad inhibitora de la enzima FAAH.

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

Así, la administración intraperitoneal (i.p.) de PBQ (fenilbenzoquinona, 2 mg/kg en una disolución de cloruro de sodio al 0,9% que contiene 5% de etanol) a ratones macho OF1 de 25 a 30 g, provoca estiramientos abdominales, una media de 30 torsiones o contracciones durante el periodo de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos ensayados se administran por vía oral (p.o.) o por vía intraperitoneal (i.p.) en suspensión en Tween 80 al 0,5%, 60 minutos ó 120 minutos antes de la administración de PBQ. En estas condiciones, los compuestos más potentes de la invención reducen de 35% a 70% el número de estiramientos inducidos por PBQ, en un intervalo de dosis comprendido entre 1 y 30 mg/kg. Por ejemplo, el compuesto n° 57 de la tabla reduce el 37% y el 74% el número de estiramientos inducidos por PBQ, a la dosis 3 mg/kg p.o., respectivamente a 60 minutos y a 120 minutos.

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

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

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

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

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

dolores agudos o crónicos periféricos ;

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

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

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

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

epilepsia ;

trastornos del sueño incluyendo las apneas del sueño ;

enfermedades cardiovasculares, en particular hipertensión, arritmias cardiacas, arteriosclerosis, crisis cardiaca, isquemias cardiacas ;

40 isquemia renal ;

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

45 trastornos del sistema inmunitario, principalmente las enfermedades auto-inmunes : psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren, espondilartritis anquilosante, espondilartritis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias auto-inmunes hemolíticas,

esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria ;

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

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

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

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

incontinencia urinaria e inflamación vesical.

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

20 La invención tiene igualmente por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal, o también un hidrato o un solvato aceptable farmacéuticamente del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

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

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

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

35 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, chicles y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y las formas de administración rectal o vaginal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, pomadas o lociones.

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

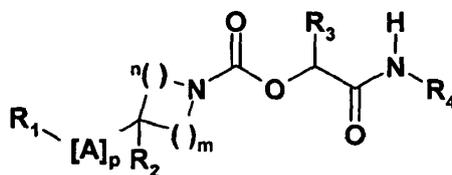
Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

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

- 5 Se pueden dar casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones mayores o menores, perteneciendo igualmente dichas dosificaciones a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general (I) :



(I)

elegido entre los compuestos de la siguiente tabla :

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
1.	fenilo	enlace	H	2	2	H	H
2.	fenilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
3.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	H	2	2	H	H
4.	3-CF ₃ -fenilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
5.	5-iso-butiril-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
6.	6-iso-butiril-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
7.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
8.	5-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
9.	6-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
10.	6-(4-Cl-fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
11.	5-(4-CF ₃ -fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
12.	6-(4-CF ₃ -fenil)-piridin-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
13.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1-metil-pirazol-3-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
14.	4-fenil-imidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
15.	5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H
16.	5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
17.	5-(4-F-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H
18.	5-(4-F-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
19.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
20.	5-(3-CF ₃ -fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
21.	3-(3-CF ₃ -fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	enlace	H	2	2	H	H
22.	3-(3-CF ₃ -fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
23.	benzoxazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
24.	benzotiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	H
25.	benzotiazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
26.	bencimidazol-2-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
27.	bencimidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H
28.	2-fenil-bencimidazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
29.	benzotriazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	CH ₃
30.	5-CF ₃ -benzotriazol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H
31.	indol-1-ilo	enlace	H	2	2	H	H
32.	4-Br-fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
33.	4-(4-F-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
34.	4-(4-Cl-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
35.	4-(4-CH ₃ -fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
36.	4-(4-n-butil-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
37.	4-(4-CF ₃ -fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
38.	4-(4-CH ₃ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
39.	4-(4-C ₂ H ₅ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
40.	4-(3-Cl,4-Cl-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
41.	4-(3-F,4-CH ₃ O-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
42.	4-(3-Cl,4-F-fenil)fenilo	enlace	OH	2	2	H	CH ₃
43.	naftalen-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃
44.	4-fenil-fenilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃
45.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃

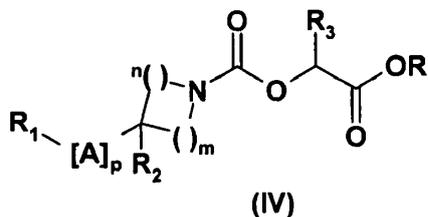
n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
46.	6-(4-F-fenil)-piridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃
47.	indol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
48.	indolin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
49.	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
50.	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
51.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
52.	bencimidazol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
53.	4-fenilimidazol-1-ilo	CH ₂	H	2	2	H	H
54.	fenilo	(CH ₂) ₂	H	1	2	H	CH ₃
55.	4-F-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
56.	3-Cl-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
57.	4-Cl-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
58.	3-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
59.	4-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
60.	3-CN-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
61.	4-CH ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
62.	4-CH ₃ -fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
63.	4-CH ₃ O-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
64.	4-CH ₃ O-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
65.	2-fenil-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
66.	3-fenil-fenilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
67.	naftalen-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
68.	naftalen-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
69.	pirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
70.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
71.	6-ciclopentil-piridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
72.	6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
73.	tiazol-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
74.	isoquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃
75.	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
76.	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
77.	indol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
78.	indolin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
79.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
80.	bencimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
81.	4-fenilimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H
82.	3-Cl-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
83.	4-Cl-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
84.	3-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
85.	4-CF ₃ -fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
86.	3-CN-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
87.	2-fenil-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
88.	3-fenil-fenilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
89.	naftalen-1-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
90.	naftalen-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
91.	pirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
92.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
93.	tiazol-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃
94.	3-Cl-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
95.	4-Cl-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
96.	3-CF ₃ -fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
97.	4-CF ₃ -fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃

n°	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄
98.	3-CN-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
99.	2-fenil-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
100	3-fenil-fenilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
101	naftalen-1-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
102	naftalen-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
103	pirimidin-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
104	pirimidin-5-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
105	tiazol-2-ilo	C≡C	H	2	2	H	CH ₃
106	3-Cl-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
107	4-Cl-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
108	3-CF ₃ -fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
109	4-CF ₃ -fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
110	3-CN-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
111	2-fenil-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
112	3-fenil-fenilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
113	naftalen-1-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
114	naftalen-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
115	pirimidin-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
116	pirimidin-5-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
117	tiazol-2-ilo	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃
118	6-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilo	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃
119	6-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃

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

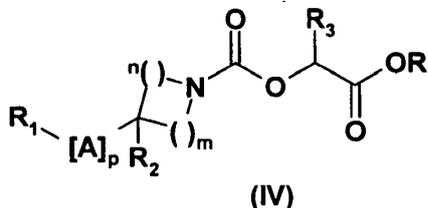
2. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la etapa que consiste en transformar el carbamato-éster de fórmula general (IV)



5 en la que R_1 , A, R_2 , R_3 , p, m y n son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo,

por aminólisis mediante una amina de fórmula general R_4NH_2 en la que R_4 es tal como se ha definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

3. Compuesto que responde a la fórmula general (IV),



10 en la que R_1 , A, R_2 , R_3 , p, m y n son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo.

4. Medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal, o también un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

15 5. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico y opcionalmente uno o varios excipientes aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

6. Composición de fórmula (I) según la reivindicación 1, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para su utilización como medicamento.

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