

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



02 103448 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02103448 00000000 Folios: 73
Fecha (AMB): 2002-11-14 16:35:10
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **ELI LILLY AND COMPANY**Dirección: Lilly Corporate Center, DC 1104,
Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos
de América.Nacionalidad o Domicilio: Indianapolis, Estado
de Indiana, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de Indiana,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: **ARNOLD, Macklin, Brian; BLEISCH, Thomas, John; CUFF, George,**
William; ORNSTEIN, Paul, Leslie y ZIMMERMAN, Dennis, Michael.Dirección: 6667 North Lawson Road, Morgantown, IN 46160; 318 Scarborough
Way, Noblesville, IN 46060; 5831 University, Indianapolis, IN 46219; 10441
Bosahan Court, Carmel, IN 46032 y 10343 Oak Ridge Drive, Zionsville, IN 46077,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No. PCT/US01/11747Fecha: 04/05/01Publicación Internacional No. WO 01/90057 A1Fecha: 29/11/01

⑥

Título (54) **"DERIVADOS SULFONAMIDA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 311/05**A61K 31/18**

⑧

PrioridadSI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

19/05/00

(31) Número de Solicitud

60/206,003

⑨

Comprobante de Pago No. 02-73.104Fecha: 31/10/02

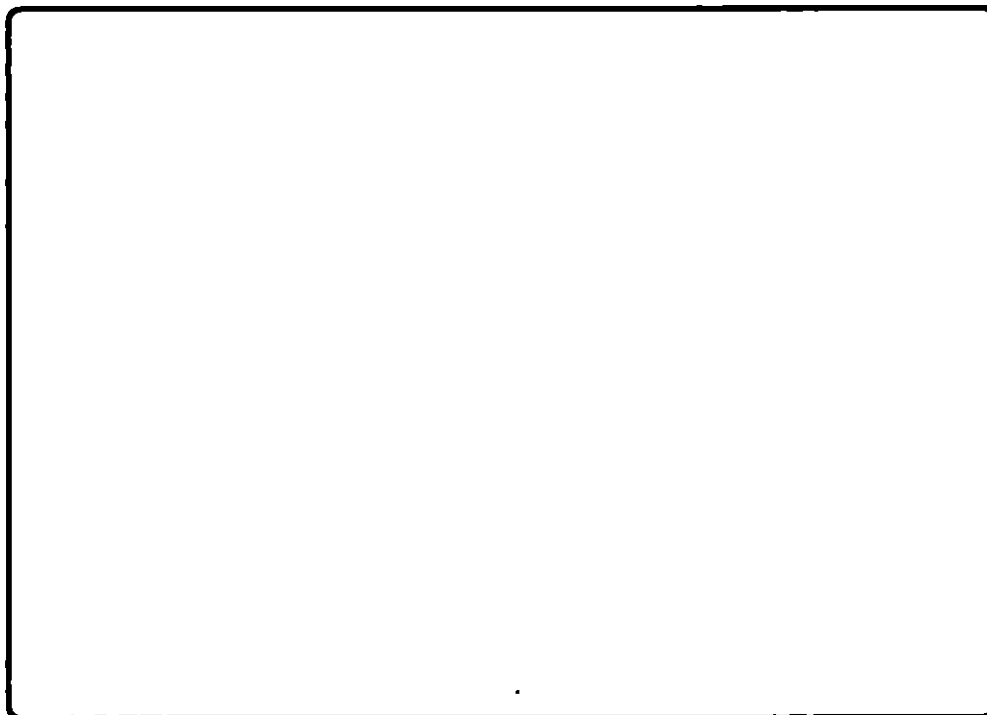
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 11.271
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda Preliminar y su traducción, Publicación con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02103448 00000000 Folios: 73

Fecha (REC): 2002-11-14 16:33:10

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2



RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 73,104

FECHA : OCTUBRE 31 DE 2002

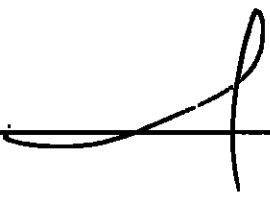
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BAHCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7031974	31/10/2002	3,899,000.00

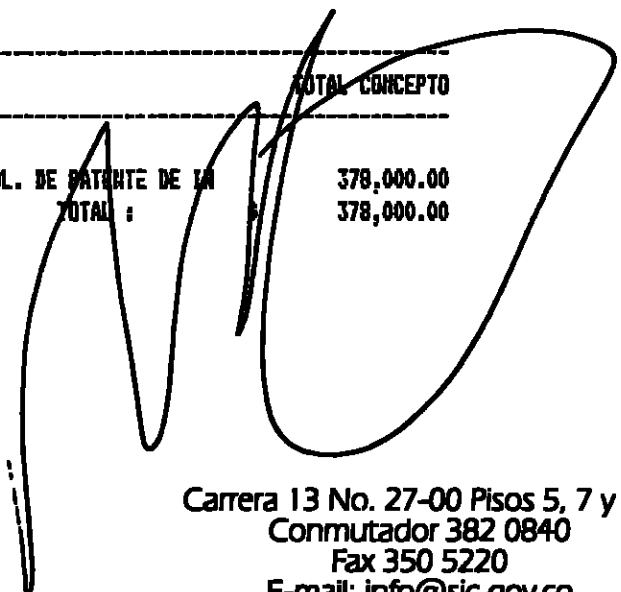
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE LA	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271 . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

De return folio 502

- Extracte publicadn
- Trayetes tematica y preparacion

21-08-03

4

Item	Expediente No	No de unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Cartoneo arte final

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 - 5a. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELÉFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTÁ - COLOMBIA S.A.

4

BEL LILLY AND COMPANY

SOLICITUD DE PATENTES PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US01/11744

ARTE FINAL (1)

Se recibe

arte final

12x12

21-06-03

23

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/11747

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07C311/05 A61K31/18

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 00 06537 A (ELI LILLY AND COMPANY) 10 de Febrero de 2000 (2000-02-10) página 8, línea 14-28; página 10, línea 10 - página 11, línea 32; página 31, línea 25 - página 32, línea 20, ejemplo 51 -----	1-29

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

25 de Septiembre de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

02/10/ 2001

Nombre y dirección de correo de ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Facsimil No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Van Amsterdam, L

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

**Solicitud Internacional No.
PCT/US01/11747**

Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0006537 A	10-02-2000	AU 5235599 A WO 0006537 A1	21-02-2000 10-02-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/11747A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C311/05 A61K31/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C 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)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 06537 A (ELI LILLY AND CO) 10 February 2000 (2000-02-10) page 8, lines 14-28; page 10, line 10 - page 11, line 32; page 31, line 25 - page 32, line 20; example 51	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)

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.

U document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 September 2001

Date of mailing of the international search report

02/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6016 Patentamt 2
DE - 69001 HV Mannheim
Tel. (+49-70) 340-2240, Tx. 51 651 spe nl,
Fax: (+49-70) 340-2010

Authorized officer

Van Amsterdam, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/US 01/11747

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0006537 A	10-02-2000	AU 5235599 A	21-02-2000
		WO 0006537 A1	10-02-2000

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

29 de Noviembre de 2001 (29.11.2001) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/90057 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 311/05,
A61K 31/18

(74) Agente: LENTZ, Nelsen, L. et al.; Eli Lilly and
Company, Lilly Corporate Center, DC 1104,
Indianapolis, IN 46285 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/11747

(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de Mayo de 2001
(04.05.2001)

(25) Idioma de registro: INGLÉS

(26) Idioma de Publicación: INGLÉS

(30) Información de Prioridad:
60/206,003 19 de Mayo de 2000 (19.05.2000) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): ELI LILLY AND
COMPANY [US/US]; : Lilly Corporate Center, DC 1104,
Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente): ARNOLD, Macklin, Brian [US/US];
6667 North Lawson Road, Morgantown, IN 46160 (US).
BLEISCH, Thomas, John [US/US]; 318 Scarborough Way,
Noblesville, IN 46060 (US). CUFF, George, William
[US/US]; 5631 University, Indianapolis, IN 46219 (US).
ORNSTEIN, Paul, Leslie [US/US]; 10441 Bosahan Court,
Carmel, IN 46032 (US). ZIMMERMAN, Dennis, Michael
[US/US]; 10343 Oak Ridge Drive, Zionsville, IN 46077
(US).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

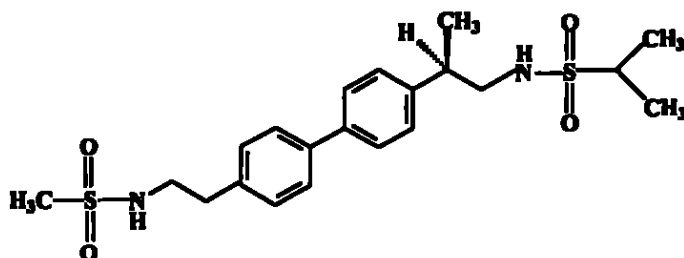
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— Antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS SULFONAMIDA"



(57) Resumen: La presente invención relaciona un
compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo el cual es útil para el tratamiento de
condiciones asociadas con el hipofuncionamiento del
glutamato, tales como desórdenes psiquiátricos y
neurológicos.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2001 (29.11.2001)

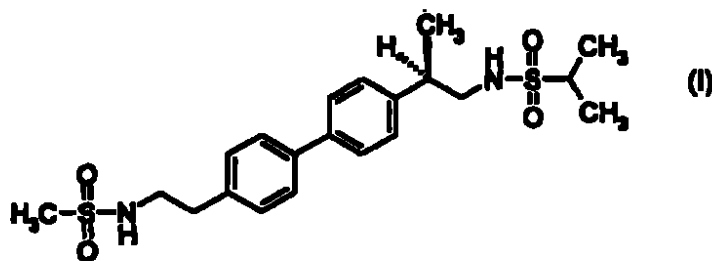
PCT

(10) International Publication Number
WO 01/90057 A1

- (31) International Patent Classification: C07C 311/05, A61K 31/18 (74) Agents: LENTZ, Nelson, L. et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, DC1104, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/11747 (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 4 May 2001 (04.05.2001) (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Date: 60/206,003 19 May 2000 (19.05.2000) US (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, DC 1104, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): ARNOLD, Mackita, Brian [US/US]; 6667 North Lawson Road, Morgantown, IN 46160 (US). BLEISCH, Thomas, John [US/US]; 318 Scarborough Way, Noblesville, IN 46060 (US). CUFF, George, William [US/US]; 5631 University, Indianapolis, IN 46219 (US). ORNSTEIN, Paul, Leslie [US/US]; 10441 Bosham Court, Carmel, IN 46032 (US). ZIMMERMAN, Dennis, Michael [US/US]; 10343 Oak Ridge Drive, Zionsville, IN 46077 (US).
- 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
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES

WO 01/90057 A1



(57) Abstract: The present invention relates to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is useful for the treatment of conditions associated with glutamate hypofunction, such as psychiatric and neurological disorders.

14
11

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente X-13840	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US01/11747	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04/05/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19/05/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C 311/05		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 31/10/2001	Fecha de terminación de este reporte 19.02.2002
Nombre y dirección de correo de la Autoridad que realiza el Examen Preliminar Internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Mercey, J Teléfono No. +49 89 2399 8956

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US01/11747

12

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-38 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-29 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US01/11747

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 4-7

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 4-7 con respecto a la aplicabilidad industrial se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
ver hoja anexa
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-29
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-29
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-3, 8-29

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.PCT/US01/11747

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Re Item III**No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial**

La reivindicación 4-7 relacionan la materia-objeto considera por esta Autoridad a ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicación industrial de la materia -objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34 (4) (a) (i) PCT).

Re Item V**Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración**

D1: WO-A-0006537

NOVEDAD (Artículo 33(2) PCT)

La materia-objeto de las reivindicaciones 1-29 es novedosa, dado que D1 enseña el compuesto de la fórmula revelada. la presente reivindicación 1 como únicamente el racemato (cf.Ejemplo 51) y no, como en el presente caso, como el enantiómero R.

NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(3)PCT)

A la luz de D1 (la cual pudo haber sido reconocida en la descripción, Regla 5.1(a)(ii) PCT), que enseña el racemato del compuesto de la presente reivindicación 1 y lo describe como útil para potencializar la función del receptor glutamato y por lo tanto útil para el tratamiento de un amplio rango de condiciones (cf. página 8, líneas 9-28) tales como condiciones psiquiátricas y neurológicas (por ejemplo desórdenes cognoscitivos, enfermedad de alzheimer, depresión y psicosis), el problema a ser solucionado por la presente invención era proporcionar compuestos alternativos que tuvieran un uso similar. El enantiómero de las presentes reivindicaciones 1 y 2 no pueden ser visto como inventivo, dado que D1 revela el racemato correspondiente y se refiere a todos los racematos, enantiómeros y diastecoisómeros que están dentro del alcance de la invención y que "los enantiómeros de la fórmula I puede ser resuelto por una persona versada en la materia utilizando técnicas estándar bien conocidas en la técnica" (cf. página 10, línea 11 a página 15, línea 32). Es en cualquier caso generalmente conocido para la persona versada en la materia que en sustancias fisiológicamente activas con un átomo de carbono asimétrico permitiéndoles aparecer en la forma de un racemato o un de dos enantiómeros, uno de esto últimos tiene frecuentemente un efecto cuantitativamente mayor que el otro o el racemato. Si por lo tanto la pretensión es desarrollar agentes con actividad fisiológica incrementada a partir de un racemato fisiológicamente activo el primer paso obvio - antes de que cualquier enseñanza sea dada o dicha, para sintetizar productos estructuralmente modificados - es producir los dos enantiómeros aislados y probar si uno u otro es más activo que el racemato. Tal prueba es una rutina. El uso de dicho compuesto como un fármaco o composiciones farmacéuticas que lo contengan. (cf. Reivindicaciones 3 y 28 presentes) es entonces también obvio, como lo son los diversos usos específicos revelados en las reivindicaciones relacionadas con el uso (cf. Reivindicaciones 4-12, 25-27 y 29), dado que estos son todos conocidos a partir de D1 (cf. página 8, líneas 9-28).

17
15

No se puede apreciar nivel inventivo en las cantidades específicas del ingrediente activo especificado en las Reivindicaciones 13-15, 20, 23 y 24, ni en las composiciones farmacéuticas preparadas al utilizar el polietilenglicol diluyente estándar. (cf. Reivindicaciones 16-24).

APLICACIÓN INDUSTRIAL (Artículo 33(4) PCT)

Para la evaluación de las presentes Reivindicaciones 4-7 con relación a si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT.

La patentabilidad además puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo no reconoce como industrialmente aplicable la materia-objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para primer uso de un compuesto conocido en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X-13840		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US01/11747	International filing date (day/month/year) 04/05/2001	Priority date (day/month/year) 19/05/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07C911/05			
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 31/10/2001		Date of completion of this report 19.02.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 6856		Authorized officer Mersey, J Telephone No. +49 89 2399 6856 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US01/11747

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*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 since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-38 as originally filed

Claims, No.:

1-29 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of International preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the International preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the International application in written form.
- ☐ filed together with the International application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US01/11747

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

8. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 4-7.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 4-7 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

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 1-29
	No:	Claims
Inventive step (IS)	Yes:	Claims
	No:	Claims 1-29
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-3,8-29

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/11747

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/US01/11747

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 4-7 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

D1 : WO-A-0008537

NOVELTY (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of Claims 1-29 is novel, since D1 discloses the compound of the formula disclosed in present Claim 1 as the racemate only (cf. Example 51) and not, as in the present case, as the (R)-enantiomer.

INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT)

In the light of D1 (which should have been acknowledged in the description; Rule 5.1(a)(ii) PCT), which teaches the racemate of the compound of present Claim 1 and describes it as being useful for potentiating glutamate receptor function and therefore useful for treating a wide range of conditions (cf. page 8, lines 9-28), such as psychiatric and neurological conditions (e.g. cognitive disorders, Alzheimer's disease, depression and psychosis), the problem to be solved by the present invention was to provide alternative compounds having a similar use. The enantiomer of present Claims 1 and 2 cannot be seen to be inventive, since D1 discloses the corresponding racemate and refers to all racemates, enantiomers and diastereoisomers being within the scope of the invention and that "the enantiomers of formula I can be resolved by one of ordinary skill in the art using standard techniques well known in the art" (cf. page 10, line 11 to page 11, line 32). It is in any case generally known to the skilled person that in physiologically active substances with an asymmetrical carbon atom enabling them to occur in the form of a racemate or one of two enantiomers, one of the latter frequently has a quantitatively greater effect than the other or the racemate. It therefore the aim is to develop agents with increased physiological activity from

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/US01/11747

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

a physiologically active racemate the obvious first step - before any thought is given, say, to synthesising structurally modified products - is to produce the two enantiomers in isolation and test whether one is or the other is more active than the racemate. Such tests are routine.

The use of said compound as a pharmaceutical and pharmaceutical compositions containing it (cf. present Claims 3 and 28) are thus also obvious, as are the various specific uses disclosed in the use-related claims (cf. Claims 4-12, 25-27 and 29), since these are all known from D1 (cf. page 8, lines 9-28).

No inventiveness can be seen in the specific amounts of active ingredient specified in Claims 13-15, 20, 23 and 24, nor in the pharmaceutical compositions prepared by using the standard diluent polyethylene glycol (cf. Claims 16-24).

INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present Claims 4-7 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**ANEX EXPLICATIV DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del Invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

"DERIVADOS SULFONAMIDA"

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención relaciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el cual es útil para el tratamiento de condiciones asociadas con el hipofuncionamiento del glutamato, tales como desórdenes psiquiátricos y neurológicos.

DERIVADOS SULFONAMIDA

En el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, la transmisión de los impulsos nerviosos es controlada por la interacción entre un neurotransmisor, liberado por una neurona emisora, y un receptor de superficie ubicado sobre la neurona receptora, lo cual causa excitación de dicha neurona receptora. El L-glutamato, el cual es el neurotransmisor más abundante del SNC, media la mayoría de las rutas excitadoras de los mamíferos, y se le conoce como un aminoácido excitador (EAA, sigla en Inglés). Los receptores que responden al glutamato se denominan receptores de aminoácidos excitadores (receptores EM). Véase Watkins & Evans, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges, y Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29, 365 (1989); Watkins, Krosgaard-Larsen, y Honore, *Trans. Pharm. Sci.*, 11, 25 (1990). Los aminoácidos excitadores son de gran importancia fisiológica, por cuanto juegan un papel en una variedad de procesos fisiológicos, tales como la potenciación a largo plazo (aprendizaje y memoria), desarrollo de la plasticidad sináptica, el control motriz, la respiración, la regulación cardiovascular, y la percepción sensorial.

Los receptores de los aminoácidos excitadores se clasifican en dos tipos generales. Los receptores que están directamente acoplados con la apertura de los canales de los cationes en la membrana celular de las neuronas se denominan "ionotrópicos". Este tipo de receptor se subdivide a su vez en por lo menos tres subtipos, los cuales se definen por las acciones despolarizantes de los agonistas selectivos N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido alfa-amino-3-hidroxi-metilisoxazol-propiónico (AMPA), y ácido kaínico (KA). El segundo tipo general de receptor es el receptor de la proteína G ó receptor de aminoácidos excitadores "metabotrópicos" ligados al segundo mensajero. Este segundo tipo se acopla a sistemas múltiples de segundo mensajero que conducen a un incremento en la hidrólisis de fosfoinosítidos, a la activación de la fosfolipasa D, incrementos o reducciones en la formación de AMPc, y a cambios en la función de los canales

de iones. Schoepp and Conn, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 14,13 (1993). Al parecer, ambos tipos de receptores no median únicamente la transmisión sináptica normal en las rutas excitadoras, sino que también participan en la modificación de las conexiones sinápticas durante el desarrollo y durante toda la vida. Schoepp, Bockaert, and Sladeczek, *Trends in Pharmacol Sci.*, 11,508(1990); McDonald and Johnson, *Brain Research Reviews*, 15, 41(1990).

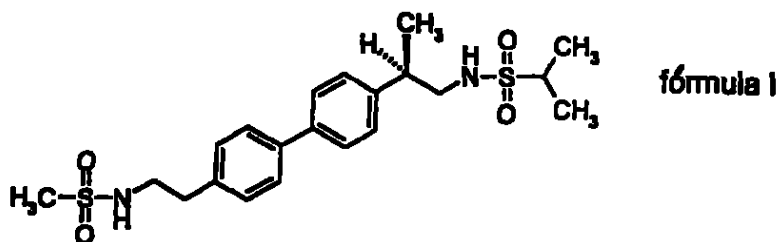
Los receptores del AMPA se ensamblan a partir de cuatro sub-unidades de proteína conocidas como GluR1 a GluR4, mientras que los receptores del ácido kaínico están ensamblados partiendo de las sub-unidades GluR5 - GluR7, y KA-1 y KA-2. Wong and Mayer, *Molecular Pharmacology* 44: 505-510, 1993. No se conoce aún la forma en que tales sub-unidades se combinan en el estado natural. Sin embargo, las estructuras de ciertas variantes humanas de cada sub-unidad ya se han dilucidado, y ya han sido clonadas las líneas de células que expresan variantes individuales de las subunidades y se han incorporado en los sistemas de prueba diseñados para identificar compuestos que se ligan o que interactúen con ellas, y por lo tanto, podría modularse su función. Es así, que la solicitud de patente europea, con número de publicación EP-A2-0574257, revela las variantes de las sub-unidades humanas GluR1B, GluR2B, GluR3A y GluR3B. La solicitud de patente europea, número de publicación EP-A1-0583917 revela la variante humana GluR4B.

Una propiedad distintiva de los receptores del AMPA y del ácido kaínico es su rápida desactivación y des-sensibilización ante el glutamato. Yamada and Tang, *The Journal de Neuroscience*, September 1993, 13(9): 3904-3915 y Katryn M. Partin, *J. Neuroscience*, November 1, 1996, 16(21): 6634-6647.

Se sabe que la rápida des-sensibilización y desactivación de los receptores del AMPA y/o del ácido kaínico ante el glutamato, puede ser inhibida usando ciertos compuestos. Esta acción de tales compuestos es con frecuencia referida de manera alternativa como "potenciación" de los receptores. Uno de tales compuesto, el cual selectivamente potencia la función de los receptores del AMPA, es la ciclotiazida. Partin et al., *Neuron*, Vol. 11, 1069-1082, 1993.

La Solicitud Internacional de patente, Publicación WO 98/33496, publicada en Agosto 6, 1998 revela ciertos derivados sulfonamida los cuales son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo desórdenes cognitivos; desórdenes neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer; las demencias asociadas con la edad; deterioro de la memoria inducido por la edad; desórdenes en la locomoción tales como la diskinesia tardía, la corea de Huntington, mioclonus, y la enfermedad de Parkinson; reversión de los estados inducidos por drogas (tales como cocaína, anfetaminas, estados inducidos por el alcohol); depresión; desorden del déficit de atención; desorden de hiperactividad por déficit de atención; psicosis; déficits cognitivos asociados con psicosis, y las psicosis farmacoinducidas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

La presente invención también proporciona un método para potenciar la función de los receptores del glutamato en un paciente, método que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

Por otra parte, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la depresión en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

La presente invención proporciona además un método de tratamiento de la esquizofrenia en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

Además, la presente invención proporciona un método de tratamiento de desórdenes cognitivos en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I, incluyendo los hidratos de éstos, las cuales comprenden, a manera de ingrediente activo, un compuesto de fórmula I en combinación con un vehículo portador, diluyente ó excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también abarca intermediarios novedosos, y procesos para la síntesis de compuestos de fórmula I.

Por otra parte, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I ó de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para la potenciación de la función de los receptores del glutamato.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la manufactura de un medicamento útil para potenciar la función de los receptores del glutamato.

La presente invención proporciona además un producto de manufactura que comprende material de empaque y un compuesto de fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, contenidos dentro de dicho material de empaque, en donde dicho material de empaque comprende una etiqueta la cual indica que dicho compuesto de fórmula I pueden usarse para el tratamiento de por lo menos una de las siguientes condiciones: Enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, la depresión, y los desórdenes cognitivos.

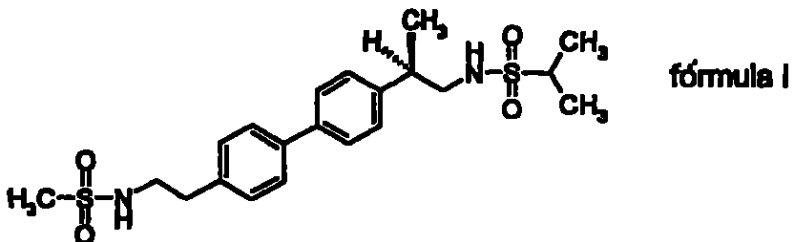
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente descripción de la invención, el término "potenciación de la función de los receptores del glutamato" se refiere a cualquier incremento en la

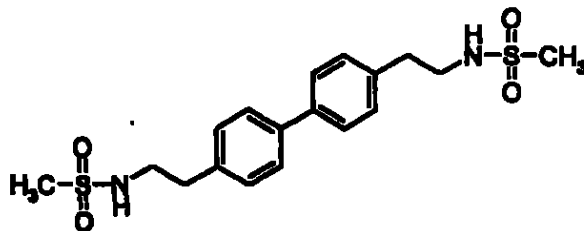
capacidad de respuesta de los receptores del glutamato, por ejemplo en el caso de los receptores del AMPA, respuesta ante el glutamato ó una acción agonista, e incluye, pero sin limitarse a, la inhibición de la rápida des-sensibilización o desactivación de los receptores del AMPA ante el glutamato.

Una amplia variedad de condiciones pueden tratarse o prevenirse a través de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables gracias a su acción como potenciadores de la función de los receptores del glutamato. Entre tales condiciones se incluyen aquellas asociadas con la hipofunción del glutamato, tales como los desórdenes psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo desórdenes cognitivos; desórdenes neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer; las demencias asociadas con la edad; deterioro de la memoria inducido por la edad; desórdenes en la locomoción tales como la diskinesia tardía, la corea de Huntington, mioclonus, distonía, y la enfermedad de Parkinson; reversión de los estados inducidos por drogas (tales como cocaína, anfetaminas, estados inducidos por el alcohol); depresión; desorden del déficit de atención; desorden de hiperactividad por déficit de atención; psicosis; déficits cognitivos asociados con la psicosis, y las psicosis farmacoinducidas. Por otra parte, los compuestos de fórmula I son útiles para tratar la disfunción sexual. Los compuestos de fórmula I pueden también ser útiles para mejorar la memoria (tanto de corto como de largo plazo) y la capacidad de aprendizaje. La presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula I para el tratamiento de cada una de dichas condiciones.

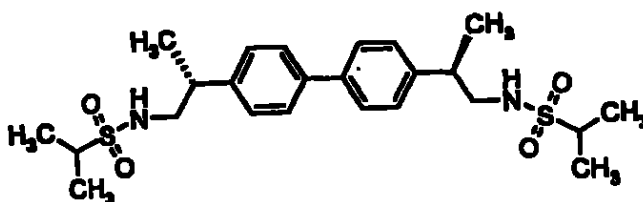
Tal como se usa en el presente documento, el nombre químico “{(2R)-2-[4-(4-[2-[(metilsulfonyl)amino]etil)fenil]fenil]propil)}[(metiletil)sulfonyl]amina” se refiere al compuesto de fórmula I:



Tal como se usa en el presente documento, el nombre "(metilsulfonil)2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-fenil)fenil]etil]amina" se refiere al "dímero aquiral" de la siguiente estructura:



Tal como se usa en el presente documento, el nombre "((2R)-2-{4-[4-((1R)-1-metil-2-[[[(metiletil)sulfonil]amino]-etil]fenil]fenil]propil]}[(metiletil)sulfonil]amina" se refiere al "dímero quiral" de la siguiente estructura:



La presente invención abarca las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la fórmula I. El término "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de la fórmula anterior que sean sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables típicas se incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con una base orgánica ó inorgánica farmacéuticamente aceptable. A tales sales se les conoce como sales por adición de base. Entre tales sales se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), las cuales son conocidas por los expertos en este campo de la técnica.

Entre las sales por adición de base se incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como los hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio ó de metales alcalinos y alcalinotérreos y similares. Tales bases son útiles en la preparación de las sales de la presente invención y se mencionan aquí bases como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio,

hidróxido de calcio, carbonato de calcio, metóxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, metóxido de magnesio, y similares. Las formas salinas de potasio y sodio son particularmente preferidas.

Debe reconocerse que el contraión particular que forme parte de cualquier sal de la presente invención, usualmente no resulta de naturaleza crítica, en la medida en que la sal considerada como un todo es farmacológicamente aceptable y puesto que el contraión no contribuye con calidades indeseables a la sal integralmente considerada. Debe reconocerse además que las sales mencionadas pueden formar hidratos o existen en una forma sustancialmente anhidra.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisomero" se refiere a un compuesto que tiene los mismos átomos y los mismos enlaces entre los átomos de otro compuesto, pero el cual tiene diferentes estructuras tridimensionales las cuales no son intercambiables. A tales estructuras tridimensionales se les denomina configuraciones. Tal como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual van unidos cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Por otra parte, dos diastereómeros que tengan una configuración diferente en apenas un centro quiral, tomarán el nombre de "epímeros". Los términos "racemato", "mezcla racémica" ó "modificación racémica" se refieren a una mezcla de enantiómeros en partes iguales.

El término "enriquecimiento enantiomérico" tal como se usa en el presente documento, se refiere al incremento en la cantidad de uno de los enantiómeros respecto del otro. Una forma de expresar convenientemente el enriquecimiento enantiomérico logrado en un proceso, es el concepto de exceso enantiomérico, ó "ee", el cual se calcula usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E1 - E2}{E1 + E2} \times 100$$

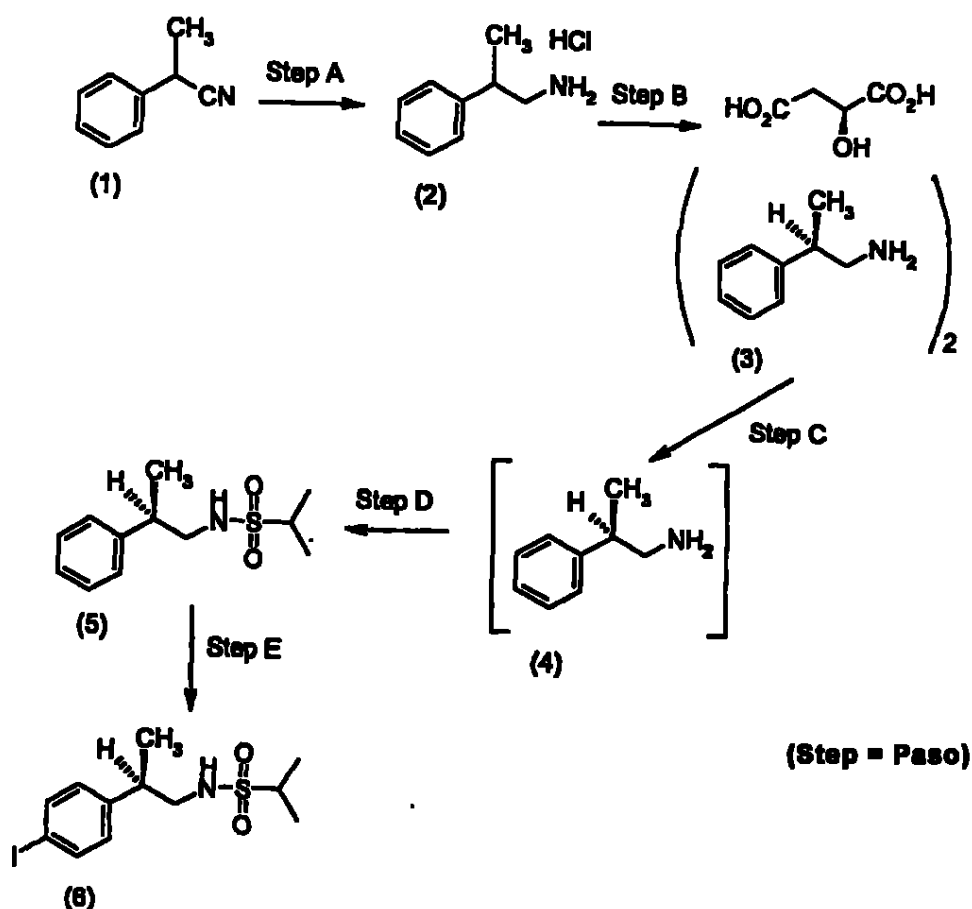
en donde E1 es la cantidad del primer enantiómero y E2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por consiguiente, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como se encuentran en una mezcla racémica, y se logra después un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, significa que el ee con respecto al primer enantiómero fue del 40%. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero ya es del 80%. Un ee superior al 90% es lo preferido, un ee de más del 95% será más preferido, y un ee mayor al 99%, será lo especialmente preferido. El enriquecimiento enantiomérico puede fácilmente ser determinado por cualquier experto en este campo de la técnica usando técnicas y procedimientos estándares, tales como la cromatografía líquida de alta resolución ó la cromatografía gases con una columna quiral. La elección de la apropiada columna quiral, del eluyente y de las condiciones requeridas para efectuar la separación del par enantiomérico es bien conocida por cualquier experto en este campo de la técnica.

Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son empleados comúnmente en la química orgánica para denotar una configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a aquella configuración de un centro quiral en donde las prioridades de los grupos funcionales se relacionan en el sentido de las manecillas del reloj (de la más alta a la más baja) cuando se observa respecto del enlace con el grupo de más baja prioridad. El término "S" (sinister) se refiere a aquella configuración de un centro quiral en donde las prioridades de los grupos funcionales se relacionan en el sentido contrario a las manecillas del reloj (de la más alta a la más baja) cuando se observa respecto del enlace con el grupo de más baja prioridad. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden decreciente de número atómico). Una lista parcial de prioridades y una discusión sobre estereoquímica se encuentran en la obra "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974), páginas 103-120.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "Lg" se refiere a un grupo saliente apropiado. Entre los ejemplos de grupos salientes se mencionan Cl, Br, y similares.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, siguiendo procedimientos análogos a los estipulados en la Publicación de Patente Internacional WO 98/33496 publicada el 6 de Agosto de 1998 (Véase, el Ejemplo 51 de dicha patente) para preparar el racemato de fórmula I a lo cual sigue la resolución para proporcionar el enantiómero (R) (fórmula I) ó el enantiómero (S) deseado. Más específicamente, los compuestos de fórmula I, pueden prepararse, por ejemplo, siguiendo los procedimientos indicados en los Esquemas I, II, III, y IIIA. Los reactivos y materiales de partida son de fácil consecución por parte de cualquier experto en este campo de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, corresponden a los previamente definido.

ESQUEMA I



En el Esquema I, paso A, el nitrilo (1) se hidrogena para proporcionar la amina primaria (2) a manera de la sal HCl. Por ejemplo, el nitrilo (1) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como etanol, se trata con un catalizador de hidrogenación apropiado, tal como paladio sobre carbón, se trata con HCl concentrado y se coloca luego bajo hidrógeno a una presión y temperatura suficientes para efectuar la reducción del nitrilo (1) a la amina primaria (2). La reacción luego se filtra y el filtrado se concentra para obtener la amina primaria cruda (2) a manera de la sal HCl. Este material crudo luego se purifica mediante técnicas bien conocidas en este campo de la técnica, tales como la recristalización a partir de un solvente apropiado.

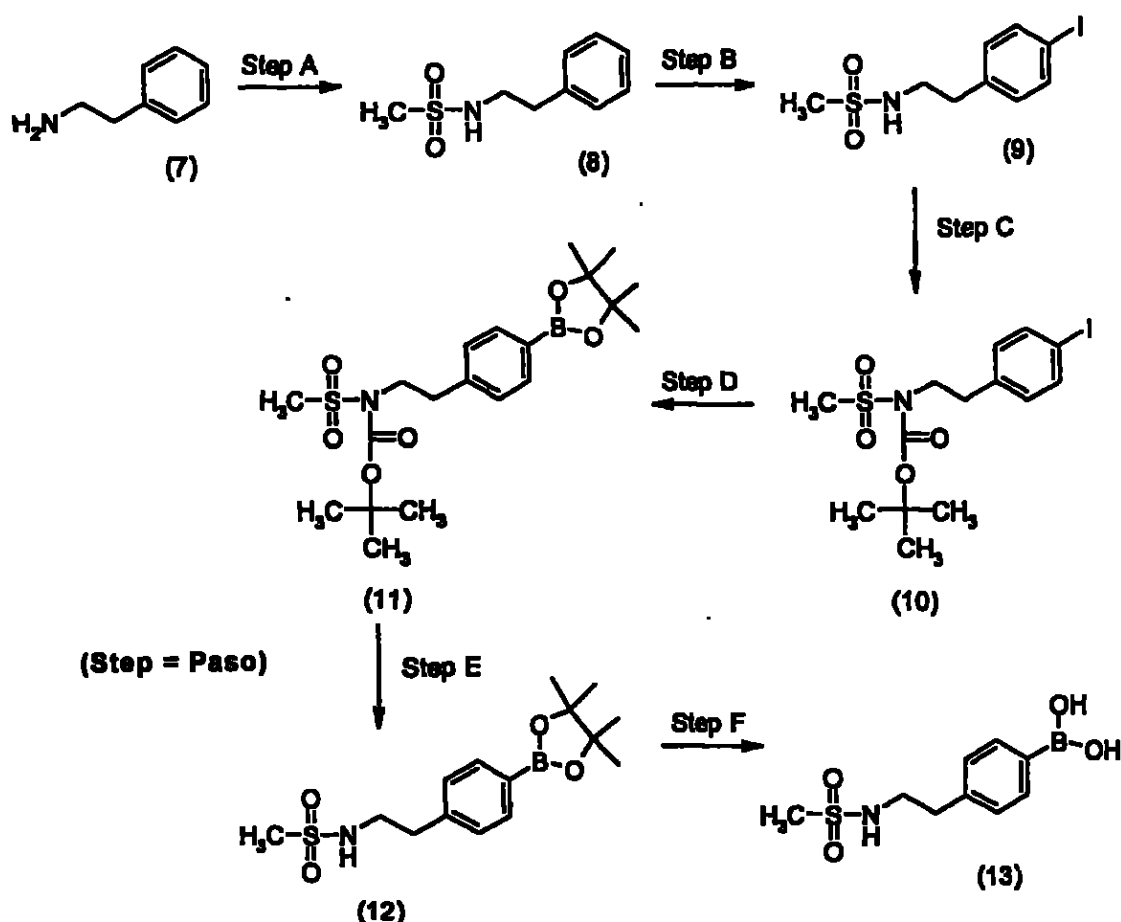
En el Esquema I, paso B, la sal HCl de la amina primaria (2) puede tratarse con un agente apropiado de resolución para producir la sal (3). Por ejemplo, la sal HCl de la amina primaria (2) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como etanol, y se trata con aprox. un equivalente de una base apropiada, v.g.,

hidróxido de sodio. La reacción se filtra y el filtrado se trata con un apropiado agente de resolución, como por ejemplo ácido L-málico. Por ejemplo, puede agregarse al filtrado aprox. 0,25 equivalentes de ácido L-málico en un apropiado solvente orgánico, tal como etanol. La solución luego se calienta a aprox. 75°C y se agita durante aprox. 30 minutos. La solución luego se deja enfriar lentamente con agitación. El precipitado luego se recolecta mediante filtración, se enjuaga con etanol y se seca bajo vacío para proporcionar la sal (3). La sal (3) luego se suspende en un apropiado solvente orgánico, tal como etanol y agua. La mezcla pastosa se calienta a reflujo hasta que los sólidos se disuelvan. La solución luego se deja enfriar lentamente con agitación durante aprox. 8 - 16 horas. La suspensión se deja enfriar adicionalmente a aprox. 0-5°C y la sal (3) se recoge por filtración. La sal (3) luego se enjuaga con etanol y se seca a aprox. 35°C.

En el Esquema I, paso C, la sal (3) se convierte a la base libre (4) y en el Paso D, la base libre (4) se sulfonila para proporcionar la sulfonamida (5). Por ejemplo, se forma una mezcla pastosa de la sal (3) en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se trata con aprox. 2 equivalentes de una base apropiada, como por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se agita durante aprox. una hora y se separa la fase orgánica. La fase orgánica luego se seca, por ejemplo mediante destilación azeotrópica con heptano para producir la base libre (4). La base libre seca (4), en heptano, luego se trata, por ejemplo, con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina, y se agrega un exceso de trietilamina y cloruro de metileno para lograr la disolución total. La solución se enfría a aprox. 5°C y se trata con aprox. un equivalente de un compuesto de fórmula $\text{Lg-SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, tal como cloruro de isopropilsulfonilo. La reacción luego se deja calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente en el transcurso de aprox. 16 horas. La reacción luego se enfría a aprox. 8°C y se trata con HCl acuoso 2 N. La fase orgánica luego se separa y se lava con agua, bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra bajo vacío para obtener así la sulfonamida (5).

En el Esquema I, paso E, la sulfonamida (5) se yoda para proporcionar el compuesto (6). Por ejemplo, la sulfonamida (5) se disuelve en ácido acético glacial y se trata con aproximadamente 1,1 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado. A esta solución se agrega aprox. 0,2 equivalentes de H_5IO_6 seguido por la adición de aprox. 0,5 equivalentes de yodo. La reacción luego se calienta a aprox. 60°C y se deja en agitación durante aprox. 3 horas. La reacción luego se enfría y se trata con NaHSO_3 acuoso al 10%. La mezcla luego se enfría a aprox. 0°C y 5°C y los sólidos resultantes se recogen por filtración y se enjuagan con agua. Los sólidos luego se disuelven en un apropiado solvente orgánico, tal como MTBE y la solución se enjuaga con agua, bicarbonato de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y parcialmente se concentra bajo vacío. Se agrega luego un apropiado solvente orgánico, tal como heptano, con agitación lenta hasta que comienza la cristalización. Se agrega una cantidad adicional de heptano y la suspensión se deja en agitación durante aprox. 8 - 16 horas. La mezcla luego se enfría a aprox. 0°C y los sólidos se recolectan mediante filtración y se enjuaga con heptano para obtener así el compuesto (6).

ESQUEMA II



En el Esquema II, paso A, la amina primaria (7) se sulfonila para proporcionar la sulfonamida (8). Por ejemplo, la amina primaria (7) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno, y se trata con aprox. 1,1 equivalentes de trietilamina. La solución se enfría a aprox. 10°C y trata con aprox. 1,1 equivalentes de metanosulfonyl cloruro. La solución luego se agita a temperatura ambiente durante aprox. 1 - 2 horas, se lava con HCl 1 N y luego se concentra bajo vacío para producir la sulfonamida (8).

En el Esquema II, paso B, la sulfonamida (8) se yoda para producir el compuesto (9). Por ejemplo, la sulfonamida (8) se combina con ácido acético, ácido sulfúrico al 95% y agua, y luego se trata con aprox. 0,5 equivalentes de yodo y aprox. 0,2 equivalentes de ácido peryódico. La mezcla de reacción se calienta a aprox. 70 - 75°C durante aprox. 3 horas. La mezcla de reacción luego se deja en agitación a temperatura ambiente durante aprox. 8 - 16 horas. Luego se agregan aprox. 2 equivalentes de una base, tal como hidróxido de sodio, a lo cual sigue la adición

de suficiente sulfito de sodio saturado a fin de decolorizar la mezcla, dando como resultado una suspensión blanca. La suspensión se enfría a aprox. 15°C y los sólidos se recogen por filtración. Los sólidos luego se disuelven en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno, se enjuaga con agua, y la fase orgánica se concentra bajo vacío para obtener así el compuesto (9).

En el Esquema II, paso C, el compuesto (9) se convierte a la sulfonamida Boc (10). Por ejemplo, el compuesto (9) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se trata con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina y con aprox. 1,2 equivalentes de di-tert-butildicarbonato. La mezcla de reacción luego se deja en agitación a temperatura ambiente durante aprox. 8 - 16 horas. La reacción luego se enjuaga con agua y la fase orgánica es parcialmente concentrada bajo vacío. Se agrega un solvente orgánico apropiado, como por ejemplo hexanos, y esta solución es nuevamente enjuagada con agua. La fase orgánica luego se concentra bajo vacío y se agrega hexanos, produciendo un precipitado. Los sólidos se recolectan mediante filtración y se secan bajo vacío para producir así la sulfonamida Boc (10).

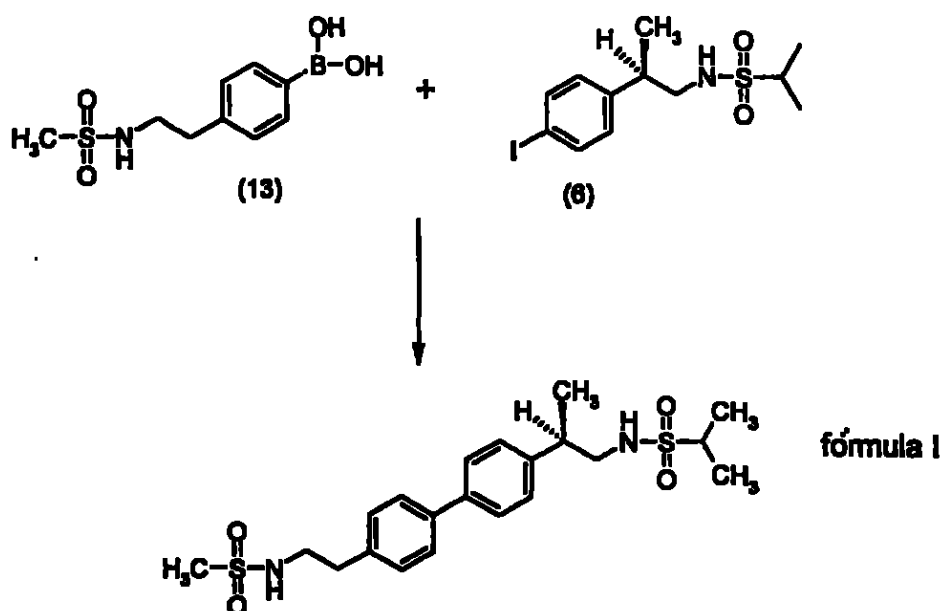
En el Esquema II, paso D, la sulfonamida Boc (10) se somete a condiciones de boración para proporcionar el compuesto (11). Por ejemplo, la sulfonamida Boc (10) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como acetonitrilo, y se trata con un exceso de trietilamina, una cantidad catalítica del complejo 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropalladio(II)-(CH₂Cl₂) (2,9 g, 0,0035 mol) y con aprox. 1,3 equivalentes de pinacolborano. La mezcla de reacción se deja en agitación a aprox. 70 - 74°C durante aprox. 5 horas. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente y se concentra hasta obtener un aceite fluido. Este aceite se particiona entre un apropiado solvente orgánico, p. ej. MTBE y agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve parcialmente en un apropiado solvente orgánico, tal como heptano. La solución heptánica se filtra a través de Celite® 521 y el filtrado se concentra bajo vacío para proporcionar un aceite. El residuo se disuelve en una mezcla de solventes -acetona/heptano- y se filtra a través de Celite® 521. Los filtrados se concentran bajo vacío para producir el compuesto (11).

En el Esquema II, paso E, el compuesto (11) se desprotege para proporcionar el compuesto (12). Por ejemplo, el compuesto (11) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se trata con un exceso de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se enfría a aprox. 5°C y se neutraliza con una base acuosa, tal como hidróxido de sodio acuoso para proporcionar un pH a la fase acuosa de aprox. 10,5. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno. La fase orgánica y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, agua, se diluyen con heptano y se concentran bajo vacío para proporcionar una suspensión. Los sólidos se recolectan mediante filtración, se enjuagan con pentano, y se secan bajo vacío para proporcionar el compuesto (12).

En el Esquema II, paso F, el compuesto (12) se somete a clivaje (escisión) del pinacolato para proporcionar el compuesto (13). Por ejemplo, el compuesto (12) se combina con acetato de amonio 1 N y un exceso de peryodato de sodio en un apropiado solvente orgánico, tal como acetona. La mezcla se agita durante aprox. 8 - 16 horas, y luego se filtra. Los sólidos se enjuagan con acetona. Los filtrados se combinan, y se concentran bajo vacío para proporcionar una suspensión que se recolecta mediante filtración. El sólido recogido luego se suspende en agua y se trata con hidróxido de sodio acuoso para proporcionar un pH de aprox. 12,5. La suspensión luego se filtra y el filtrado se trata con carbón decolorizante. La mezcla luego se filtra y el filtrado se diluye con ácido sulfúrico hasta que el pH llegue aprox. a 5,0. El precipitado resultante se recoge mediante filtración y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto (13).

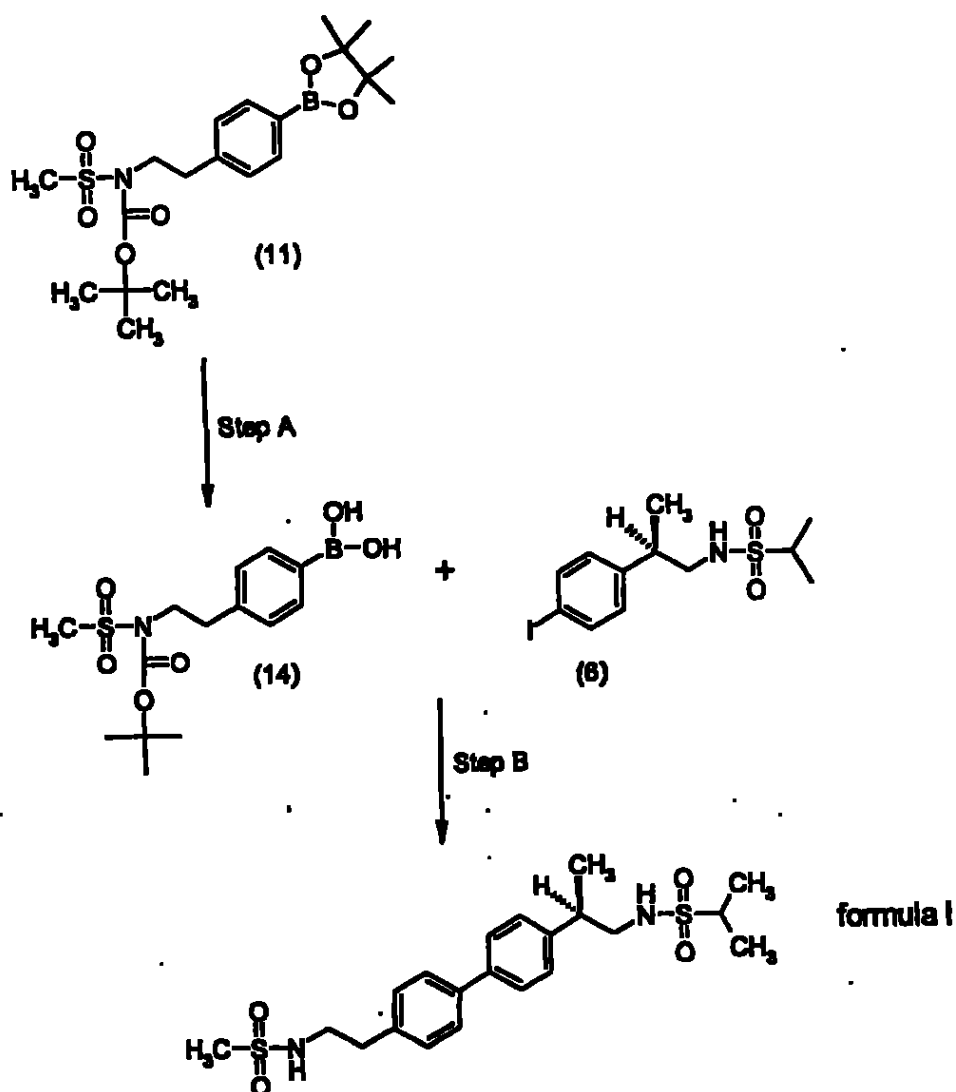
43
40

Esquema III



En el Esquema III, el compuesto (13) se acopla con el compuesto (6) para producir el compuesto de fórmula I. Por ejemplo, se prepara una solución acuosa de formato de potasio combinando agua, hidróxido de potasio y un equivalente de ácido fórmico al 98%. A esta solución luego se agrega aprox. 0,2 equivalentes de carbonato de potasio, aprox. 1,8 equivalentes de compuesto (13), y aprox. 2,0 equivalentes de compuesto (6) en un apropiado solvente orgánico, tales como npropaniol. Se entiende que los anteriores componentes, incluyendo el solvente orgánico apropiado, pueden agregarse en cualquier orden al la solución acuosa de formato de potasio. A esta mezcla, la cual ha sido previamente desoxigenada y colocada bajo nitrógeno, se agrega una cantidad catalítica de negro de paladio, y nuevamente la mezcla se desoxigena y coloca bajo nitrógeno. La mezcla luego se calienta a aprox. 88°C durante aprox. 8 - 16 horas. La mezcla de reacción luego se enfría y diluye con un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo acetato de etilo. Luego se filtra a través de Celite®, el filtrado se concentra bajo vacío, y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se concentra bajo vacío, y el residuo se recrystaliza a partir de una apropiada mezcla de solventes, como por ejemplo acetona/agua para producir el compuesto de fórmula I.

ESQUEMA IIIA



En el Esquema IIIA, paso A, el compuesto (11) se somete a clivaje del pinacolato para proporcionar el compuesto (14). Por ejemplo, el compuesto (11) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como acetona, y se agrega con agitación sobre una solución de acetato de amonio a la cual previamente se le ha agregado un exceso de peryodato de sodio. La mezcla de reacción se deja en agitación durante aprox. 8 - 16 horas y luego se concentra bajo vacío a fin de remover la acetona. Se decanta la fase acuosa separándola del producto oleoso, y la fase acuosa se extrae con solventes orgánicos apropiado, tales como cloruro de metileno y MTBE. El producto oleoso y los extractos orgánicos se combinan y se tratan con una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, para proporcionar un pH de aprox. 12,5. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae con hidróxido de sodio 1 N y agua. La fase acuosa y los extractos acuosos luego se

45
42

combinan, y se lavan con solventes orgánicos apropiados, tales como cloruro de metileno y MTBE. Los materiales acuosos luego se agregan sobre un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se tratan con un apropiado ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico 1 N para proporcionar un pH de aprox. 3. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica y los extractos orgánicos se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se tritura con una mezcla de solventes apropiada, por ejemplo, MTBE/heptano, para producir así el compuesto (14).

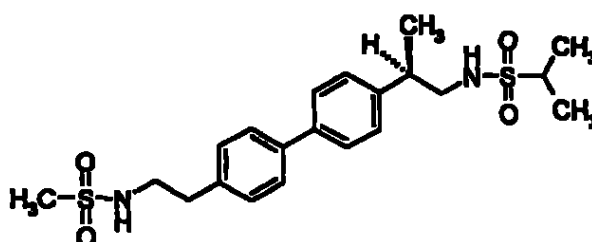
En el Esquema IIIA, paso B, el compuesto (14) se acopla con el compuesto (6) para proporcionar el compuesto de fórmula I. Por ejemplo, el compuesto (6) se combina con aprox. 1,4 equivalentes de compuesto (14) y aprox. 1,2 equivalentes de carbonato de potasio en un apropiado solvente orgánico, tal como n-propanol. A esta mezcla se agrega agua, una cantidad catalítica de acetato de paladio(II). La mezcla de reacción luego se calienta a reflujo durante aprox. 20 horas. Luego se enfría a temperatura ambiente y se diluye con un apropiado solvente orgánico, tal como acetato de etilo. La mezcla diluida se filtra a través de Celite® el cual se enjuaga con acetato de etilo. Los filtrados se combinan, se concentran bajo vacío y el residuo se diluye con un apropiado solvente orgánico, tal como el acetato de etilo y carbonato de potasio acuoso al 10%. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica y los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran, y se concentran parcialmente. La solución se calienta a aprox. 60°C con agitación y se agrega un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo heptano, hasta obtener una proporción en volumen acetato de etilo/heptano de aprox. 17:11. La solución se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante aprox. 8 - 16 horas y luego se enfría a aprox. 0°C. Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración y se enjuagan con acetato de etilo/heptano para producir así el compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos tienen un carácter meramente ilustrativo y no se pretende con ellos limitar, de ninguna forma, el alcance de la presente invención. Los reactivos y materiales de partida son de fácil consecución por parte de una

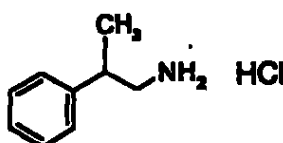
persona medianamente experta en este campo de la técnica. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes corresponden a los previamente definido. Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación: "eq" se refiere a equivalentes; "g" se refiere a gramos; "mg" se refiere a miligramos; "ng" se refiere a nanogramos; "L" se refiere a litros; "mL" se refiere a mililitros; "μL" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "kPa" se refiere a kilopascales; "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "°C" se refiere a grados Celsius; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "GC" se refiere a cromatografía de gases; "R_f" se refiere al factor de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo del tetrametilsilano; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "DMF" se refiere a la N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere al dimetilsulfóxido; "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio; "aq" se refiere a acuoso; "iPrOAc" se refiere a acetato de isopropilo; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "MIBK" se refiere a metil isobutilcetona; "EtOH" se refiere a alcohol etílico; "MeOH" se refiere a metanol; "MTBE" se refiere a tert-butil metil éter; "DEAD" se refiere a azodicarboxilato de dietilo; "TMEDA" se refiere a la N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, y "RT" se refiere a temperatura ambiente.

Ejemplo 1

Preparación de {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]propil}(metiletil)sulfonyl}amina



Preparación de 2-Fenil-1-propilamina, HCl

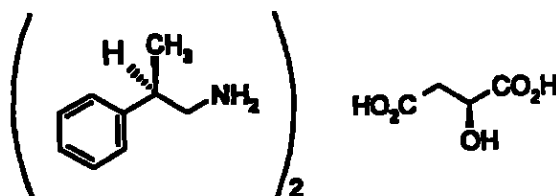


Esquema I, paso A: Se cargó en un aparato de hidrogenación tipo autoclave, bajo

nitrógeno, paladio al 5% sobre carbón humedecido en agua (453 g), etanol (6,36 L), 2-fenilpropionitrilo (636 g, 4,85 mol) y finalmente ácido clorhídrico concentrado (12 M) (613 g, 5,6 mol). La mezcla se agitó rápidamente y se presurizó a 75 - 78 con hidrógeno. La mezcla luego se calentó a 50-64 °C durante 3 horas. El análisis por RMN ^1H de una alícuota reveló la presencia de menos de 5% de material de partida. La mezcla de reacción se despresurizó y se filtró con lo cual se obtuvieron dos lotes de filtrado que luego se concentraron bajo presión reducida hasta llegar a un volumen de 400 mL cada uno. A cada lote se agregó metil tert-butil éter (MTBE) (2,2 L a cada uno) y los sólidos precipitados se dejaron en agitación durante una noche. Cada lote se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con MTBE fresco (100 mL) y se secaron durante una noche. Los lotes se combinaron para obtener así finalmente la 2-fenil-1-propilamina, HCl (634,4 g, 76,2%) a manera de un polvo blanco.

Análisis RMN ^1H de la base libre: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,25 (d, 3H, $J=6,9$), 1,02 (br s, 2H).

Preparación del malato de (2R)-2-fenilpropilamina



Esquema I, paso B: Se cargó en un recipiente de vidrio de fondo plano de 3 litros, bajo nitrógeno, la 2-fenil-1-propilamina, HCl (317,29, 1,85 mol), etanol seco (2,0 L) y lentejas de NaOH (75,4 g, 1,89 moles) que fueron lavadas con etanol adicional (500 mL). La mezcla se agitó durante 1,6 horas, y se filtraron las sales NaCl de color blanco lechoso resultantes. Se analizó una alícuota del filtrado mediante cromatografía de gases para valorar la cantidad de la amina libre, 2-fenil-1-propilamina, (1,85 mol). Se agregó una solución de ácido L-málico (62,0 g, 0,462 mol, 0,25 equivalentes) en etanol (320 mL) gota a gota al filtrado amarillo y la solución se calentó a 75 °C. La solución se agitó a 75 °C durante 30 minutos. Se retiró el calor y la solución se dejó enfriar lentamente. El precipitado espeso

45

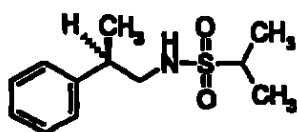
resultante se dejó en agitación durante una noche. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío después de enjuagar con etanol (325 mL), con lo cual se obtuvo finalmente el malato de (2R)-2-fenilpropilamina (147,6 g, 39,5%) a manera de un sólido cristalino blanco. El análisis por GC quiral de la base libre, 2-fenil-1-propilamina, reveló un e.e. del 83,2% enriquecido en isómero R (la configuración se asignó vía comparación espectrométrica frente a una 2-fenil-1-propilamina comercial).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,25 (d, 3H, J=6,9), 1,02 (br s, 2H).

Una mezcla pastosa de la (2R)-2-fenilpropilamina malato (147,1 g, e.e. 83,2%) formada en 1325 mL de etanol y 150 mL de agua desionizada, se calentó a reflujo ($\sim 79,2^\circ\text{C}$) hasta que los sólidos se disolvieran. La solución homogénea se dejó enfriar lentamente con agitación durante una noche. Los sólidos blancos precipitados se enfriaron ($0-5^\circ\text{C}$) y se filtraron. Los sólidos recogidos se enjuagaron con etanol (150 mL) y se secaron a 35°C con lo cual se obtuvo el malato de (2R)-2-fenilpropilamina (125,3 g, 85,2% de recuperación) a manera de un polvo blanco. El análisis por GC quiral de la base libre, (2R)-2-fenilpropilamina, reveló un e.e. de 96,7% enriquecido en isómero R.

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,32 (m, 10H), 4,26 (dd, 1H, J=3,6, 9,9), 3,08 (m, 6H), 2,72 (dd, 1H, J=9,3, 15,3), 2,38 (dd, 1H, J=9,3, 15,6), 1,33 (d, 6H, J=6,6).

Preparación de ((2R)-2-fenilpropil)(metiletil)sulfonilamina.



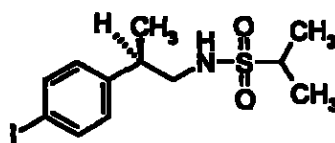
Esquema I, pasos C y D: A una mezcla pastosa agitada del malato de (2R)-2-fenilpropilamina (200 g, 0,494 mol) en CH_2Cl_2 (1 000 mL) se agregó NaOH 1,0 N (1050 mL, 1,05 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la fase orgánica se separó y se filtró por gravedad hacia un recipiente de fondo plano de 3,0 L con un enjuague de CH_2Cl_2 (200 mL). La base libre resultante, (2R)-2-fenilpropilamina, se secó vía destilación azeotrópica. Luego, el

filtrado claro se concentró hasta 600 mL a presión atmosférica vía destilación a través de una sencilla cabeza de destilación. Se agregó heptano (1 000 mL) se agregó y la solución se concentró nuevamente a presión atmosférica hasta llegar a 600 mL usando una purga de nitrógeno a fin de incrementar la rata de destilación. La temperatura final del recipiente era de 109 °C.

La solución se enfrió a temperatura ambiente bajo nitrógeno con agitación constante para producir una solución heptánica clara, incolora (600 mL) de (2R)-2-fenilpropilamina. A esta solución se agregó 4-dimetilaminopiridina (6,04 g, 0,0494 moles), trietilamina (200 g, 1,98 moles), y CH₂Cl₂ (500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta obtener una solución clara. Esta solución se enfrió a 5°C y se agregó una solución de cloruro de isopropilsulfonilo (148 g, 1,04 moles) en CH₂Cl₂ (250 mL) gota a gota con agitación en el transcurso de 2 h. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente en el transcurso de 16 h. El análisis por GC indicó el completo consumo del material de partida (2R)-2-fenilpropilamina.

La mezcla agitada se enfrió a 8 °C y se agregó HCl 2 N (500 mL) gota a gota. La fase orgánica se separó y se extrajo con agua (1 x 500 mL) y NaHCO₃ saturado (1 x 500 mL). Se aisló la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), y se filtró por gravedad. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar así la ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (230 g, 96%) a manera de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 3,89 (br t, 1 H, J=5,4), 3,36 (m, 1 H), 3,22 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, J=7,2), 1,29 (d, 3H, J=6,9), 1,25 (d, 3H, J=6,9).

Preparación de [(2R)-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina.



Esquema I, paso E: Se trató una solución agitada a temperatura ambiente de ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (37,1 g, 0,154 mol) en ácido acético glacial (185 mL), con H₂SO₄ concentrado (16,0 g, 0,163 mol), agregado gota a

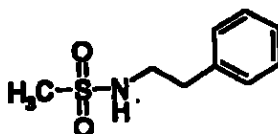
50
47

gota en un chorro lento, a lo cual siguió un enjuague con H_2O (37 mL). A esta solución (~30 °C) se agregó H_5IO_6 (8,29 g, 0,0369 mol), seguido por yodo (17,9 g, 0,0707 mol). La mezcla de reacción resultante se calentó y se dejó en agitación durante 3 h a 60 °C. Después de confirmar a través de análisis por HPLC el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a 30 °C y se agregó una solución acuosa de NaHSO_3 al 10% (220 mL) gota a gota mientras se mantenía la temperatura entre 25 y 30 °C. La mezcla cristalizó en forma de una masa sólida luego de un enfriamiento a 0-5 °C.

Los sólidos se filtraron por succión y se enjuagaron con H_2O con lo cual se obtuvieron 61,7 g de sólidos crudo que luego se re-disolvieron en MTBE caliente (500 mL). Esta solución se extrajo con H_2O (2 x 200 mL) y NaHCO_3 saturado (1 x 200 mL), y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida hasta llegar a ~200 mL. Se agregó gota a gota heptano (100 mL) a la solución del producto con agitación lenta hasta que comenzará la cristalización. Se agregó una porción adicional de 100 mL de heptano y la suspensión resultante se dejó en agitación lentamente durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se enfrió (0 °C), se filtró, y los sólidos recogidos se enjugaron con heptano. Los sólidos luego se secaron con aire, con lo cual se obtuvo el compuesto intermediario, del título, [(2R)-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (33,7 g 59,8%), a manera de un polvo blanco. La Cromatografía Quiral de este lote indicó un e.e. del 100 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,66 (d, 2H, J=8,1), 6,98 (d, 2H, J=8,4), 3,86 (br t, 1H, J=5,1), 3,33 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, J=6,8), 1,27 (d, 6H J=6,6).

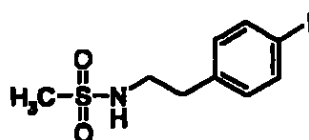
Preparación de (metilsulfonil)(2-feniletil)amina



Esquema II, paso A: A una solución a 10 °C de fenetilamina (12,1 g, 0,100 mol) y trietilamina (11,1 g, 0,110 mol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se agregó cloruro de

metanosulfonilo (12,6 g, 0,110 mol) gota a gota en el transcurso de 10 min. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se lavó con HCl 1 N (5 x 20 mL). La fase orgánica se concentró directamente para producir el compuesto intermediario del título, (metilsulfonil)(2-feniletíl)amina, (21,2 g, 93,3%) a manera de un aceite. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 4,30 (br s, 1H), 3,40 (t, 2H, $J=3,9$), 2,88 (t, 2H, $J=4,2$), 2,81 (s, 3H).

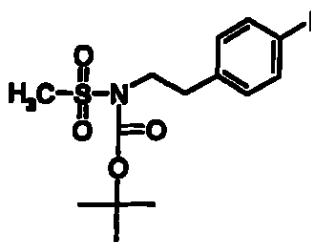
Preparación de [2-(4-yodofenil)etil](metilsulfonil)amina



Esquema II, paso B: A una solución en agitación a temperatura ambiente de la (metilsulfonil)(2-feniletíl)amina (205 g, 1,03 moles), agua (200 mL), y ácido sulfúrico al 95% (111 g, 1,08 moles) en ácido acético (1 L), se agregó yodo (111 g, 0,438 mol) y ácido peryódico (H_5IO_6 , 45,6 g, 0,206 mol). La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 3 h. Se retiró el calentamiento y la mezcla de reacción violeta oscuro se dejó en reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se agregaron pellets de hidróxido de potasio (al 85%, 143 g, 2,16 moles) para neutralizar el ácido sulfúrico sobrante y luego se agregó suficiente sulfito de sodio saturado acuoso para decolorizar la mezcla, con lo cual se obtuvo una suspensión blanca. La suspensión se enfrió a 15 °C y se filtró. La torta de filtración se trituroó completamente con agua y luego se disolvió en CH_2Cl_2 (1 L) y se extrajo con una porción adicional de agua (2 x 200 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener así el compuesto intermediario del título, la [2-(4-yodofenil)etil](metilsulfonil)amina, (201 g, 60,2%) a manera de un polvo blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,64 (d, 2H, $J=4,8$), 6,97 (d, 2H, $J=5,1$), 4,37 (br t, 1H, $J=4$), 3,36 (app. q, 2H, $J=3,9$), 2,85 (s, 3H), 2,82 (t, 2H, $J=3,9$).

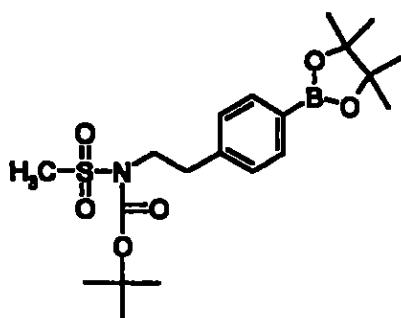
Preparación de (tert-butoxi)-N-[2-(4-yodofenil)etil]-N-(metilsulfonil)carboxamida



Esquema II, paso C: Una solución a temperatura ambiente de [2-(4-yodofenil)etil](metilsulfonil)amina (201 g, 0,618 mol), 4-dimetilaminopiridina (3,8 g, 0,031 mol) y di-tert-butildicarbonato (162 g, 0,744 mol) en CH_2Cl_2 (1 L) se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 400 mL) y la fase orgánica se concentró hasta aprox.. 600 mL y se agregó hexanos (400 mL). Esta solución combinada se lavó nuevamente con agua (400 mL) y se concentró hasta obtener un sólido que luego se suspendió en hexanos (600 mL) y se filtró. Los sólidos recogidos se secaron bajo presión reducida con lo cual se obtuvo el compuesto intermediario del título, (tert-butoxi)-N-[2-(4-yodofenil)etil]-N-(metilsulfonil)carboxamida (241,5 g, 91,5%) a manera de un sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,63 (d, 2H, J=7,8), 6,98 (d, 2H, J=7,8), 3,88 (t, 2H, J=6,9), 3,10 (s, 3H), 2,88 (t, 2H, J=6,9), 1,51 (s, 9H).

Preparación de (tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil]carboxamida

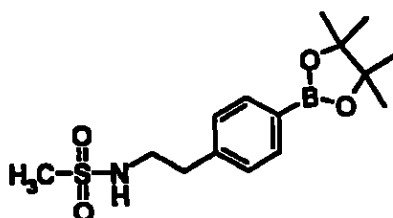


Esquema II, paso D: A una solución desgasificada de (tert-butoxi)-N-[2-(4-yodofenil)etil]-N-(metilsulfonil)carboxamida (128 g, 0,300 mol), trietilamina (91,1 g, 0,900 mol), y complejo 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodichloropaldio (II)- CH_2Cl_2 (2,9 g, 0,0035 mol) en acetonitrilo (600 mL) se agregó gota a gota pinacolborano (50 g, 0,391 mol). La mezcla se agitó a 70-74 °C durante 8 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta lograr un aceite fluido el cual se particionó entre MTBE (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 200 mL) y se concentró hasta obtener un residuo que luego se disolvió parcialmente con heptano (1 L). La fracción soluble en heptano se filtró a través de Celite® 521 y se concentró hasta lograr un aceite (95 g). El residuo se disolvió en acetona (600 mL) y heptano (600 mL) y se filtró a través de Celite® 521. Los filtrados combinados se concentraron hasta

obtener 95 g de una mezcla en una proporción molar de 3:1 (según RMN ^1H , 81,0% en peso) del compuesto intermediario, (tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}carboxamida, (60,3% de rendimiento corregido con base en la potencia) y el derivado protio.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,75 (d, 2H, J=7,8), 7,23 (d, 2H, J=8,1), 3,87 (t, 2H, J=8,1), 2,99 (s, 3H), 2,90 (t, 2H, J=7,5), 1,53 (s, 9H), 1,33 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

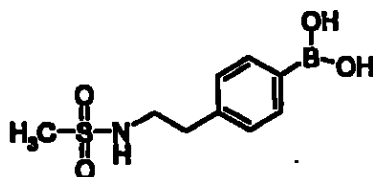
Preparación de (metilsulfonil)N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}amina



Esquema II, paso E: A un balón de 2 L cargado con una solución en agitación de (tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}carboxamida (98,7 g, 0,232 mol) en CH_2Cl_2 (500 mL) se agregó acético trifluoroácido (82 mL, 121,4 g, 1,06 moles) gota a gota desde un embudo de adición. No se observó ninguna exoterma y la solución de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h.

El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado en un 98%, así que se procedió a neutralizar la mezcla de reacción enfriada (a 5 °C) a través de la lenta adición de NaOH 5 N (175 mL). El pH de la fase acuosa llegó a 10,5. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL). Las fases CH_2Cl_2 combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y agua (1 x 100 mL). Luego, la fase CH_2Cl_2 se diluyó con heptano (300 mL) y se concentró bajo presión reducida con lo cual se obtuvo una suspensión que fue aislada mediante filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con pentano (2 x 100 mL) y se secaron bajo vacío para producir así el compuesto intermediario del título, (metilsulfonil)N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}amina, (69,0g, 91,4%) a manera de un polvo blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,77 (d, 2H, J=8,1), 7,22 (d, 2H, J=7,8), 4,26 (br t, 1H, J=6), 3,40 (q, 2H, J=6,9), 2,89 (t, 2H, J=6,6), 2,82 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Preparación del ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico



Esquema II, paso F: La (metilsulfonil){2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}amina (68,0 g, 0,209 mol) se colocó en un recipiente de 2 L y se combinó con acetona (600 mL), acetato de amonio 1 N (600 mL), y NaIO_4 (168,1 g, 0,786 mol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a fin de remover las sustancias insolubles y obtener un filtrado A. Los sólidos recogidos se lavaron con acetona (2 x 100 mL) y este filtrado se combinó con el filtrado A. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida hasta llegar a 600 mL con lo cual se obtuvo un precipitado que luego se recuperó mediante filtración. Los sólidos recogidos se secaron con aire para producir 110 g de material crudo. Este material crudo se suspendió en agua (100 mL) y se agregó NaOH 5 N hasta que el pH llegara a 12,5. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se trató con carbón decolorizante (Darco 6-60). La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con H_2SO_4 10 N hasta que el pH fuera de 5,0 a fin de precipitar el compuesto intermedio del título. Dicho precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener así el compuesto intermedio del título, el ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico, (41,9 g, 82,5%) a manera de un polvo blanco.

RMN ^1H (acetona- d_6 , 300 MHz) δ 7,82 (d, 2H, $J=8,4$), 7,27 (d, 2H, $J=7,8$), 7,11 (s, 2H), 6,03 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

Preparación del compuesto final (título del Ejemplo 1)

Esquema III: En primer lugar se preparó una solución acuosa del formato de potasio de la siguiente manera. A 15 mL de agua se agregó KOH (al 85%, en hojuelas, 6,73 g, 0,102 mol), y luego ácido fórmico al 98% (4,70 g, 0,102 mol). Alternativamente, se puede usar el formato de potasio comercialmente disponible. Se agregó luego a esta solución K_2CO_3 (2,76 g, 0,0210 mol), ácido 4-

{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico (4,62 g, 0,190 mol), 1-propanol (100 mL), y [(2R)-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil] amina (7,35 g, 0,200 mol). Esta mezcla se desoxigenó vía tres ciclos de vacío/llenado de N₂. Se agregó negro de paladio (0,0215 g, 0,0002 mol) y la mezcla nuevamente se desoxigenó vía tres ciclos de vacío/llenado de N₂. El recipiente de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 88 °C y la mezcla se agitó durante una noche.

El análisis HPLC reveló el completo consumo del ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite® a fin de remover el paladio. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y el residuo sólido se recogió y se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona / agua 1:1 con lo cual se obtuvo el compuesto final, {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil][(metiletil)sulfonil]amina (6,2 g, 75%) a manera de un polvo blanco cristalino.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,54 (dd, 4H, J=1,8, 8,1), 7,29 (dd, 4H, J=1,8, 8,1), 4,27 (t, 1H, J=6,6), 3,91 (m, 1H), 3,43 (q, 2H, J=6,6), 3,37 (dd, 1H, J=5,7, 7,5), 3,26 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,93 (t, 2H, J=6,6), 2,87 (s, 3H), 1,34 (d, 3H, J=7,2), 1,31 (d, 3H, J=6,9), 1,27 (d, 3H, J=6,6).

Procedimiento adicional para la preparación del {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil][(metiletil)sulfonil]amina

Esquema III: En un recipiente de vidrio de fondo plano de 3 L y una sola boca, equipado con una barra de agitación magnética, se colocó formato de potasio (112,89 g, 1,34 moles, 5,1 eq) y agua (200 mL) con lo cual se obtuvo una solución de pH 8.0. Se agregó carbonato de potasio (72,7 g, 0,526 mol, 2,0 eq), y ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico (60,8 g, 0,250 mol, 0,85 eq) para formar una suspensión en agitación luego de agregar 1-propanol (720 mL). Se agregó [(2R)-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (96,6 g, 0,263 mol, 1,0 eq) seguida por una porción adicional de 1-propanol (600 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 minutos mientras que se colocó al recipiente de

reacción una cobija de calentamiento y un condensador de reflujo enfriado con glicol. Se aplicó vacío (10-20 torr) lentamente al sistema en el transcurso de 10 minutos. Se detuvo la agitación debido a la precipitación adicional del sistema enfriado; sin embargo, después de 30 minutos, el sistema se regresó a la presión atmosférica con nitrógeno. Con calentamiento suave, se evacuó (sacó el aire/gases) el recipiente y se llenó otra vez con nitrógeno dos veces más. La agitación se detuvo y se agregó negro de paladio (0,28 g, 0,0026 mol, 0,01 eq) rápidamente al recipiente. Se reanudó la agitación y el sistema se evacuó nuevamente y se regresó a la presión atmosférica con nitrógeno, todo en un ciclo de 2 minutos. Dicha evacuación/purga de nitrógeno se repitió dos veces en un ciclo de 15 segundos y la mezcla se calentó a reflujo.

Después de 16 horas, se tomó una alícuota y se analizó por HPLC (detección a 275 nm). El análisis reveló 0,07% de dímero aquiral, (metilsulfonil){2-[4-(4-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]fenil)fenil]etil]amina, respecto del producto deseado, {(2R)-2-[4-(4-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]fenil)fenil]propil]}[(metiletil)sulfonil]amina. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se agregó acetato de etilo (500 mL). La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y el producto, {(2R)-2-[4-(4-[2-(metilsulfonil)amino]etil]fenil)fenil]propil]}[(metiletil)sulfonil]amina comenzó a precipitar. Se introdujo una porción adicional de acetato de etilo (1 L) para re-disolver el producto y la fase orgánica superior se decantó y se filtró a través de Celite® a fin de remover el paladio metálico. La torta de filtración se lavó con 1-propanol. El filtrado homogéneo se concentró bajo presión reducida para remover el n-propanol, y después de la remoción de 1,5 L de destilado, se filtró el producto en suspensión. Las tortas de filtración combinadas se secaron, con lo cual se obtuvieron 109,8 g de compuesto final crudo (el del título).

Recristalización: El compuesto final crudo anterior (109,8 g) se disolvió en acetona (490 mL). Esta solución se filtró a través de un filtro de vidrio para retener una cantidad pequeña de material oscuro. Al filtrado y con agitación lenta se agregó agua (300 mL) en el transcurso de 15 min. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos y se introdujo una porción adicional de agua (20 mL) en el transcurso de 10 minutos. La suspensión se agitó luego durante 30 minutos a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con acetona/agua 1:1 (600 mL)

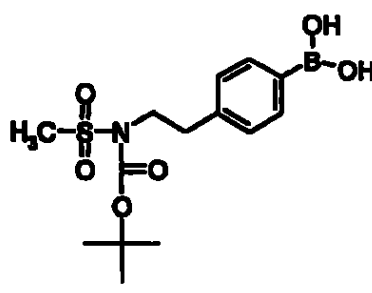
52
56

y se secó a 35 °C durante una noche. Este proceso permitió la obtención de 80,3 g (81,1%) de {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil) sulfonil]amina (a manera de un polvo blanco cristalino. El análisis por HPLC indicó la presencia de 0,01% de dímero aquiral, (metilsulfonil){2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]etil}amina y de 0,02% de dímero quiral, ((2R)-2-[4-[4-((1R)-1-metil-2-[[[(metiletil)sulfonil]amino]etil]fenil]fenil]propil}[(metiletil) sulfonil]amina.

Ejemplo 2

Preparación alternativa de la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina

Preparación del ácido 4-{2-[(tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)carbonilamino]etil} bencenobórico



Esquema IIIA, paso A: A una solución a temperatura ambiente de (tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}carboxamida (81,0% de potencia, 95 g, 0,18 mol, preparada en el Ejemplo 1) en acetona (2 L), se agregó acetato de amonio 1 N (1 L) y peryodato de sodio (145 g, 0,678 mol) con agitación. La reacción se dejó proceder durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a fin de remover la acetona, y la fase acuosa se decantó del producto oleoso. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL) y MTBE (2 x 100 mL). Se ajustó el pH a 12,5 del producto oleoso combinado y las fases orgánicas a pH 12,5 mediante la adición de NaOH 1 N. Las fases se separaron, y la fase orgánica se extrajo con NaOH 1 N (100 mL) y agua (2 x 100 mL). El análisis HPLC (60% de CH₃CN /40% de H₂O, 2 mL/min, Zorbax C-18, 205 nm) de la fase orgánica indicó que el producto había sido removido de esta fase. Las fases acuosas (las que contienen el producto) finalmente se combinaron y lavaron con CH₂Cl₂ (100 mL) y MTBE (2 x 100 mL).

La fase acuosa se agregó sobre CH_2Cl_2 (450 mL) y se agregó H_2SO_4 1 N hasta que el pH de la fase acuosa fuera de 3,05. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL). Los extractos orgánicos combinados (que contienen el producto) se concentraron hasta obtener un aceite (58,5 g) que cristalizó durante una noche. La masa sólida resultante se trituroó con MTBE al 10% en heptano (100 mL) con lo cual se obtuvo, después de una filtración y secado bajo presión reducida, el compuesto intermediario del título, el ácido 4-{2-[(tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)carbonilamino]etil}bencenobórico, (47,7 g, 77,2%) a manera de un polvo blanco.

RMN ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 7,83 (d, 2H, $J=4,8$), 7,24 (d, 2H, $J=5,1$), 7,12 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, $J=3,9$), 3,12 (s, 3H), 2,95 (t, 2H, $J=4,5$), 1,52 (s, 9H).

Preparación del compuesto final, del título

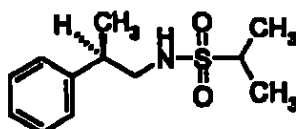
Esquema IIIA, paso B: Ejecución 11. Dentro de un balón de 3 bocas, 1000 mL, de fondo redondo se colocó [(2R{2-(4-yodofenil)propil}[(metiletil)sulfonil]amina (15,0 g, 0,0408 mol, preparada en el Ejemplo 1), ácido 4-{2-[(tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-carbonilamino]etil}bencenobórico (19,1 g, 0,0557 mol), K_2CO_3 (6,8 g, 0,0490 mol) y 1-propanol (300 mL). A esta mezcla luego se agregó agua (42 mL) y finalmente $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18 mg, $8,17 \times 10^{-5}$ mol, 0,2 mol %). La solución color ámbar claro, pálida resultante se calentó a reflujo (87 °C) para tomar la solución de un color ámbar oscuro a uno oliva claro con agitación de partículas de negro de paladio (Pd^0). La reacción se dejó en agitación durante 20 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El análisis TLC (EtOAc / CH_2Cl_2 1:9) de la suspensión blanquizca resultante indicó la presencia del producto deseado (R_f 0,32), y el completo consumo de la [(2R{2-(4-yodofenil)propil}[(metiletil)sulfonil]amina (R_f = 0,60) y únicamente trazas del ácido 4-{2-[(tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-carbonilamino]etil}bencenobórico (R_f = 0,49). La suspensión se diluyó con EtOAc (300 mL) para producir así una solución clara, amarillo pálido que se filtró a través de Celite® (presaturado con EtOAc).

Después de lavar la Celite® mediante EtOAc, el filtrado se combinó con aquel obtenido en una segunda e idéntica Ejecución que siguió el mismo

preocedimiento. Los filtrados combinados provenientes de estas dos ejecuciones se concentraron bajo presión reducida para producir así sólidos blancos que se diluyeron con EtOAc (1 L) y K_2CO_3 al 10% (300 mL) para formar una solución ámbar clara bifásica que luego se agitó. La fase acuosa (rosa claro) se separó y la fase orgánica se lavó con una porción adicional de K_2CO_3 10% (4 x 300 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (300 mL) y las fases orgánicas combinadas (1500 mL) se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron hasta un volumen de aprox. 620 mL dentro de un balón de fondo redondo de 3 L. La solución clara amarillo pálido se agitó lentamente mientras se calentaba a 60 °C. Se agregó heptano (400 mL) a gota desde un embudo de separación a la solución EtOAc agitada a 60 °C (17 volúmenes de EtOAc / 11 volúmenes de heptano). Los heptanos se agregaron en el transcurso de un período de 1,5 h y la solución clara, amarillo pálido se dejó enfriar lentamente con lenta agitación durante una noche. El sólido cristalino blanco resultante se enfriaron a 0 °C, se filtraron, y se lavaron con un mínimo de EtOAc / heptanos 1:1 para producir así el compuesto final, del título, **{{(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}}[(metiletil)sulfonil]amina**, (27,1 g, 75,7%) a manera de un polvo cristalino blanco.

Ejemplo 3

Preparación Alternativa de ((2R)-2-fenilpropil)((metiletil)sulfonil)amina.



Preparación de (2R)-2-fenilpropan-1-ol

Un balón de 500 mL de fondo redondo y tres bocas secado en horno, equipado con agitador mecánico, termómetro, embudo de adición con una cobija continua de nitrógeno, se cargó con una solución 2,0 M de trimetilaluminio (65,6 mL, 131,2 mmol) y tolueno (75,0 mL). La solución de reacción se sub-enfrío -60°C con un baño de hielo seco/acetona. A esta solución luego se agregó óxido R-estireno disuelto en 100,0 mL de tolueno en el transcurso de un período de 50,0 minutos

(la reacción es bastante exotérmica y puede controlarse a través de la rata de adición del sustrato). Después de agitar a esta temperatura durante 60,0 minutos, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 4,0 horas. La reacción se volvió a extinguir a temperatura ambiente en una mezcla pastosa de THF (100,0 mL) y sulfato de sodio decahidrato (46,0 g) muy cuidadosamente en el transcurso de un período de 90,0 minutos (la extinción fue muy exotérmica con evolución de gas). Se filtró el precipitado formado sobre hyflo, luego se concentró el filtrado para producir así el compuesto intermediario, del título, ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (11,03 g, 92,6%) a manera de un aceite;

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,28-1,29 (d, 3H, $J=6,9$ Hz), 1,5 (b, 1H), 2,9-3,0 (m, 1H), 3,69-3,70 (d, 2H, $J = 6,64\text{Hz}$), 7,24-7,35 (aromático);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 18,31, 43,15, 69,40, 127,38, 128,20, 129,26 144,39.

Preparación de la 2-((2R)-2-fenil)propil)isoindolin-1,3-diona

Un balón de 250 mL de fondo redondo y tres bocas secado en horno, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y con una cobija continua de nitrógeno se cargó con (2R)-2-fenilpropan-1-ol (2,0 mL, 14,32 mmol), ftalmida (2,1 g, 14,32 mmol), trifenilfosfina (5,63 g, 21,48 mmol) y THF (70,0 mL). A esta solución a temperatura ambiente luego se agregó una solución de dietilazodicarboxilato (3,38 mL, 21,48 mmol) disuelto en THF (10,0 mL) en el transcurso de un período de 15-20 minutos (reacción ligeramente exotérmica a 50°C al final de adición, yendo de un color claro a rojizo). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche). A la solución roja se agregó agua (50,0 mL) y se extrajeron los materiales orgánicos con cloroformo (140,0 mL). Se secó la solución orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida hasta obtener un aceite. Al aceite se agregó heptano (150,0 mL) con agitación. Se filtraron los precipitados, y luego se concentró el filtrado hasta obtener un aceite. La filtración del aceite en plug (tapón) sobre sílica gel con etil acetato/hexano 1:1 y se concentraron las fracciones de producto para permitir así la obtención del compuesto

intermediario, del título, 2-((2R)-2-fenilpropil)isoindolin-1,3-diona, (4,27 g, 96%) a manera de un aceite el cual solidificó al equilibrarlo a temperatura ambiente;

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,3 (d, 3H), 3,34,0(m, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 7,1-7,3 (aromático m, 2H), 7,63-7,7 (aromático m, 2H), 7,8-7,85 (aromático m, 4H).

Preparación de (2R)-2-fenilpropilamina.

Un balón de 500 mL de fondo redondo y tres bocas equipado con un agitador mecánico, termómetro y embudo de adición se cargó con 2-((2R)-2-fenilpropil)isoindolino-1,3-diona (11,54 g, 43,49 mmol), tolueno (200,0 mL) y hidrazina anhidra (2,73 mL, 86,99 mmol). la reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 3,0 horas y luego se calentó a 90-95°C durante 2,0 horas. Se enfrió la mezcla pastosa a temperatura ambiente, se filtraron los precipitados, luego se concentró el filtrado para producir el compuesto intermediario, del título, (2R)-2-fenilpropilamina, (5,58 g, 94,9%) a manera de un aceite;

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,21 (d, 3H), 1,401,60 (b, 2H), 2,6-2,80 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 2H). 7,20 (m, 2H), 7,32 (m, 2H).

Preparación del compuesto final, del título

A una solución de la (2R)-2-fenilpropilamina (1,2 g, 8,57 mmol) en hexano (16,0mL) se agregó trietilamina (2,47 mL, 17,74 mmol) y dimetilaminopiridina (0,30 g, 2,47 mmol). Se enfrió la reacción a 5°C, entonces se agregó una solución de isopropilsulfonil cloruro (0,97 mL, 8,69 mmol) disuelta en cloruro de metileno (6,0 mL) en el transcurso de un período de 15,0 minutos. Se agitó durante 45,0 minutos, luego se agitó a temperatura ambiente durante 120,0 minutos. Se extinguió la reacción con HCl 1 N (20,0 mL) y se extrajo los materiales orgánicos con cloruro de metileno (25,0 mL). Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado para producir así el compuesto final, del título, ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina, (1,93 g, 90,1%) a manera de un aceite;

5.1

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,25 (d, 3H, $J=6,9\text{Hz}$), 1,29 (d, 3H, $J=6,9\text{Hz}$), 1,30 (d, 3H, $J=7,2\text{Hz}$), 2,98 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,89 (b, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (m, 2H).

La capacidad de los compuestos de fórmula I para potenciar la respuesta mediada por los receptores del glutamato, puede determinarse usando colorantes indicadores de fluorescencia, con base en el calcio (Molecular Probes, Eugene, Oregon, Fluo-3) y por medición del flujo (salida) el calcio evocada por el glutamato dentro de células HEK293 transfectadas con GluR4, tal como se describe en más detalle a continuación.

En una prueba, se preparan placas de microvaloración de 96 orificios que contenían monocapas confluentes de células HEK293 las cuales expresan establemente GluR4B humano (obtenido como se describe en la Solicitud de patente Europea, Publicación Número EP-A1-583917). Se descarta luego el medio de cultivo de tejidos en los orificios, y los orificios se lavan cada uno una sola vez con 200 μL de buffer (glucosa, 10 mM, cloruro de sodio, 138 mM, cloruro de magnesio, 1 mM, cloruro de potasio, 5 mM, cloruro de calcio, 5mM, N-[2-hidroxi-etil]-piperazina-N-[ácido 2-etanosulfónico], 10 mM, a pH 7,1 - 7,3). Las placas se incuban luego durante 60 minutos en la oscuridad con 20 μM del colorante Fluo3-AM (vendido por Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon) en buffer en cada orificio. Después de la incubación, cada orificio se lava una sola vez con 100 μL de buffer, se agrega 200 μL de buffer y las placas se incuban durante 30 minutos.

Se preparan también las soluciones de uso en esta prueba, como sigue. Se preparan diluciones del compuesto de prueba 30 μM , 10 μM , 3 μM y 1 μM usando el buffer, y a partir de una solución 10 mM del compuesto de prueba en DMSO. Se prepara una solución de ciclotiazida 100 μM mediante la adición de 3 μL de ciclotiazida 100 mM sobre 3 mL de buffer. La solución buffer de control se prepara mediante la adición de 1,5 μL de DMSO a 498,5 μL de buffer.

Cada prueba luego se ejecuta, como sigue. Se descartan 200 μL de buffer de control de cada orificio y se reemplazan por 45 μL de solución buffer de control.

Se efectúa una medición de la fluorescencia inicial (de referencia) usando un fluorímetro FLUOROSKAN II (vendido por Labsystems, Needham Heights, MA, USA, una División de Life Sciences International Plc). El buffer luego se remueve y se reemplaza con 45 μ L de buffer y 45 μ L de compuesto de prueba en buffer, en los apropiados orificios. Se toma una segunda lectura de la fluorescencia después de 5 minutos de incubación. se agregan luego 15 μ L de solución de glutamato 400 μ M a cada orificio (concentración final del glutamato, 100 μ M), y se hace una tercera lectura. Se determinan las actividades de las soluciones de los compuestos de prueba y de ciclotiazida restando la segunda lectura de la tercera ($3^a - 2^a$) (fluorescencia debida a la adición de glutamato en presencia o ausencia de compuesto de prueba o de ciclotiazida) y los resultados se expresan respecto del incremento de la fluorescencia producido por la ciclotiazida 100 μ M.

En otra prueba, Se usan células HEK293 que expresan establemente GluR4B humano (obtenido como se describe en la Solicitud de patente Europea, Publicación Número EP-A1-583917) en la caracterización electrofisiológica de los potenciadores de los receptores de la AMPA. La solución en donde se hace el registro extracelular contiene (en mM): 140 de NaCl, 5 de KCl, 10 de HEPES, 1 de $MgCl_2$, 2 de $CaCl_2$, 10 de glucosa, pH = 7,4 con NaOH, 295 mOsm kg^{-1} . La solución de registro intracelular contiene (en mM): 140 de CsCl, 1 de $MgCl_2$, 10 de HEPES, (N-[2-hidroxietil]piperazina-N1-[ácido 2-etanosulfónico)) 10 EGTA (etilen-bis(oxietilen-nitrilo)ácido tetraacético), pH 7,2 con CsOH, 295 mOsm kg^{-1} . Con estas soluciones, las pipetas de registro exhiben una resistencia de 2-3 M Ω . Usando la técnica de la "pinza" de voltaje sobre la célula entera (Hamill et al.(1981) Pflügers Arch., 391: 85-100), las células reciben tal pinza de voltaje a -60 mV y las respuestas de una corriente de control ante el glutamato 1 mM son evocadas. Las respuestas frente al glutamato 1 mM se determinan luego en presencia del compuesto de prueba. Los compuestos se consideraran activos si en dicha prueba, a una concentración de prueba de 10 mM ó menos, producen un incremento mayor al 10% en el valor de la corriente evocada por el glutamato 1 mM.

Con el fin de determinar la potencia de los compuestos de prueba, la concentración del compuesto de prueba, tanto en la solución de baño como la

co-aplicada con el glutamato, se incrementa en unidades semilogarítmicas hasta que se observe el efecto máximo. Los datos recolectados de esta manera se ajustan usando la ecuación de Hill, que calcula el valor CE_{50} , indicativo de la potencia del compuesto de prueba. La reversibilidad de la actividad del compuesto de prueba se determina evaluando las respuestas del glutamato 1 mM ante el control. Una vez se re-establezcan las respuestas del control ante el reto impuesto por el glutamato, la potenciación de tales respuestas producida por la ciclotiazida 100 μ M se determina a través de su inclusión tanto en la solución de baño como en la solución que contiene glutamato. De esta manera, puede determinarse de la eficacia del compuesto de prueba versus la observada con la ciclotiazida.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de fórmula la ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando técnicas bien conocidas e ingredientes de fácil consecución. Al preparar composiciones de la presente invención, el ingrediente activo usualmente irá mezclado con un vehículo portador, o diluido en un vehículo portador, o encerrado dentro un vehículo portador, y pueden encontrarse en la forma de una cápsula, sobre, papeleta, u otro empaque. Cuando el vehículo portador sirve a modo de diluyente, éste puede tratarse de un material sólido, semisólido, o de un material líquido el cual actúa a manera de vehículo, excipiente, o medio respecto del ingrediente activo. Las composiciones pueden encontrarse en la forma de tabletas, píldoras, polvos, trociscos, sobres, bolsas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos que contengan por ejemplo, hasta un 10% en peso de compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones estériles inyectables, y polvos estériles empacados.

Entre algunos ejemplos de vehículos portadores, excipientes, y diluentes apropiados se incluyen la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol,

almidones, gomas, acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, metil y propil hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, y aceite mineral. Las formulaciones pueden adicionalmente incluir agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes suspensores, agentes preservativos, agentes edulcorantes, o agentes saborizantes. Las composiciones de la presente invención pueden formularse de modo que puedan exhibir una liberación del ingrediente activo de manera rápida, sostenida, o retardada después de su administración a un paciente, usando procedimientos bien conocidos en este campo de la técnica.

Las composiciones preferiblemente se formulan en una forma de dosificación unitaria, en donde cada dosificación contiene desde aprox. 5 microgramos hasta aprox. 5 mg de ingrediente activo, preferiblemente entre aprox. 5 microgramos 500 microgramos de ingrediente activo, pero mejor aún entre aprox. 5 microgramos y hasta 200 microgramos de ingrediente activo, pero mejor aún entre aprox. 5 microgramos - 100 microgramos de ingrediente activo. Tal como se usa en el presente documento, el término "ingrediente activo" se refiere a un compuesto incluido dentro del alcance de la fórmula I, tales como la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta apropiada como dosificación unitaria a suministrar a un paciente, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el deseado efecto terapéutico, en asociación con un vehículo portador farmacéutico, diluyente, ó excipiente apropiado. Los componentes de la formulación se combinan en una unidad acuerdo con las prácticas y procedimientos estándares bien conocidos por los expertos en este campo de la técnica usando técnicas de formulación y manufactura convencionales. Los siguientes ejemplos de formulación tienen un carácter meramente ilustrativo y no se pretende con ellos limitar, de ninguna manera, el alcance de la presente invención. Los reactantes y materiales de partida son de fácil consecución por parte de un experto en este campo de la técnica.

Formulación

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los siguientes ingredientes para obtener cápsulas que contienen 0,005 mg, 0,040 mg, 0, 200 mg, y 1,0 mg {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(metylethyl)sulfonyl] amina:

Componente	mg/cápsula	mg/cápsula	mg/cápsula	mg/cápsula
{(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(metylethyl)sulfonyl]-amina	0,005	0,040	0,200	1,0
PEG 3350	249,995	249,060	249,800	249,0
Total	250	250	250	250

Tal como se usa en el presente documento el término "PEG" se refiere a polietilenglicol. Tal como se usa en el presente documento el término "un polietilenglicol apropiado " se refiere a un polietilenglicol que es sólido por debajo de una temperatura de aprox. 35°C y permite la disolución de la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(metylethyl)sulfonyl]amina cuando dicho polietilenglicol apropiado esté en forma de un líquido. Entre los Ejemplos de polietilenglicoles apropiados se incluyen PEG 3350, PEG 6000, PEG 8000, y similares. Por otra parte, se entiende que una mezcla de PEGs caen dentro del alcance del término "apropiado polietilenglicol", como por ejemplo una mezcla de PEG 300 o de PEG 400 que vaya en mezcla con un PEG de peso molecular alto. Entre los polietilenglicoles apropiados preferidos se incluyen el PEG 3350, PEG 6000, PEG 8000, en donde el PEG 3350 es el más preferido. Más específicamente, por ejemplo, el PEG 3350 se funde a una temperatura de aprox. 62°C y se agrega con agitación la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(metylethyl)sulfonyl]amina hasta que se observe la completa disolución. La solución fundida luego se llena directamente en las cápsulas apropiadas, como por ejemplo cápsulas de gelatina dura. La

solución dentro las cápsulas se endurece a medida que se enfría a la temperatura ambiente.

La anterior formulación proporciona la uniformidad en el contenido necesaria ante el hecho del uso de muy bajas dosis de $\{(2R)-2-[4-(4-[2-[(\text{metilsulfonil})\text{amino}]\text{etil})\text{fenil})\text{fenil}]\text{propil}\}[(\text{metiletil})\text{sulfonil}]\text{amina}$.

Por otra parte, al disolver el compuesto en el PEG, la generación de polvo en el proceso de manufactura de las cápsulas se ve significativamente reducida.

Tal como se usa en el presente documento el término "paciente" se refiere a una mamífero, como por ejemplo, ratones, conejillos de indias, ratas, perros o un humano. Se entiende que el paciente preferido sea el humano.

El término "tratamiento" (ó "tratar ") tal como se usa en el presente documento, incluye su significado generalmente aceptado el cual abarca los conceptos de prohibir, prevenir, restringir, desaceleración, supresión, o reversión de la progresión de un síntoma resultante. Así, los métodos de la presente invención abarcan tanto la administración terapéutica como profiláctica.

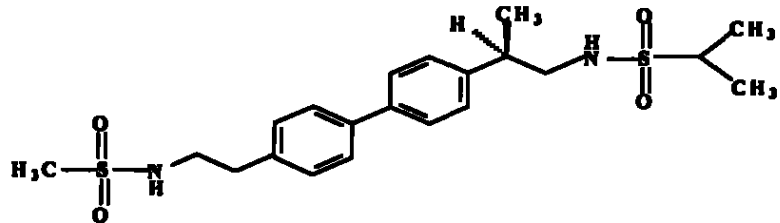
Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto, que luego de una administración de una dosis única o de dosis múltiples al paciente, proporciona los efectos deseados en el paciente bajo diagnóstico ó tratamiento.

La cantidad eficaz puede fácilmente determinarla el profesional médico, en la medida en que sea experto en su campo, a través del uso de técnicas conocidas y mediante la observación de los resultados obtenidos bajo análogas circunstancias. Al momento de determinar la cantidad o dosis efectiva de compuesto a administrar, se considerarán un buen número de factores por parte del profesional, entre los que se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos: la especie del mamífero; su edad, talla, y el estado general de la salud; la enfermedad específica; el grado o compromiso o severidad de la enfermedad; la

respuesta del paciente en particular; el compuesto específico a administrar; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación; el régimen de dosificación escogido; el uso concomitante de otras medicaciones; y otras circunstancias relevantes. Por ejemplo, una dosis diaria típica es la que contiene entre aprox. 150 microgramos - 150 mg de ingrediente activo. Los compuestos pueden administrarse a través de una variedad de rutas entre las que se incluyen, las rutas oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal ó intranasal. Alternativamente, el compuesto puede administrarse a través de la infusión continua.

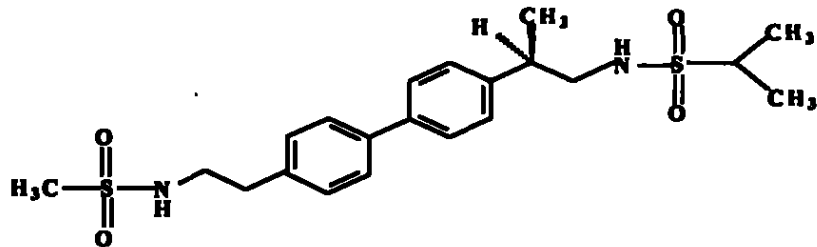
1. REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

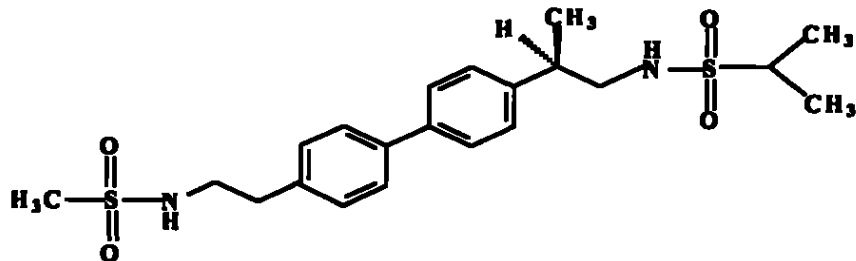


ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

2. Un compuesto de fórmula:

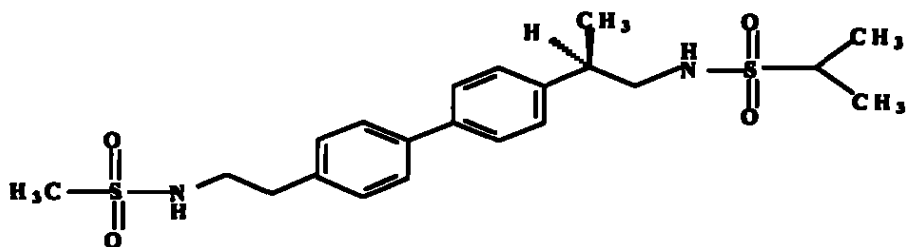


3. Una composición que comprende un compuesto de fórmula:



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en combinación con un vehículo portador, diluyente ó excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un producto de manufactura que comprende material de empaque y un compuesto de fórmula



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, contenido dentro dicho material de empaque, en donde dicho material de empaque comprende una etiqueta la cual indica que dicho compuesto puede usarse para el tratamiento de por lo menos una de las siguientes condiciones: Enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, depresión, y desórdenes cognitivos.

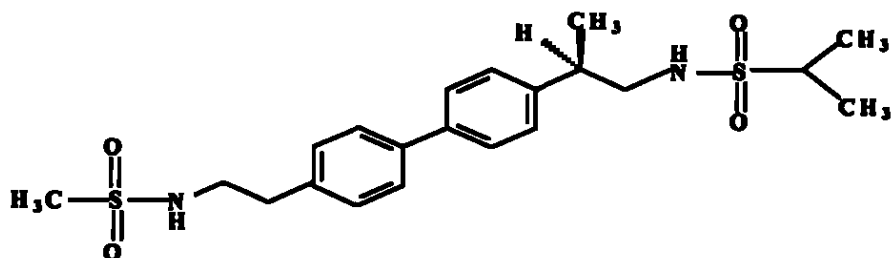
5. Un producto de manufactura acorde con la Reivindicación 4, en donde dicha etiqueta indica que dicho compuesto puede usarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

6. Un producto de manufactura acorde con la Reivindicación 4, en donde dicha etiqueta indica que dicho compuesto puede usarse para tratar la esquizofrenia.

7. Un producto de manufactura acorde con la Reivindicación 4, en donde dicha etiqueta indica que dicho compuesto puede usarse para tratar la depresión.

8. Un producto de manufactura acorde con la Reivindicación 4, en donde dicha etiqueta indica que dicho compuesto puede usarse para tratar déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula:



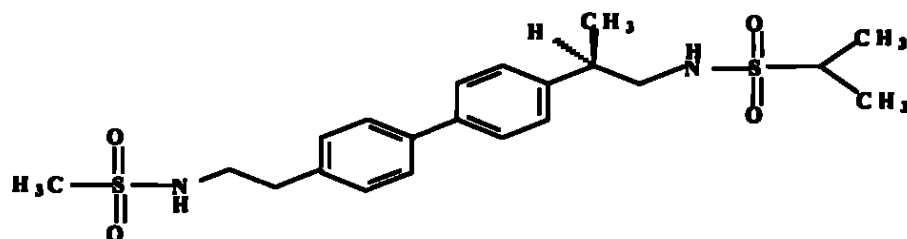
ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad entre

72

65

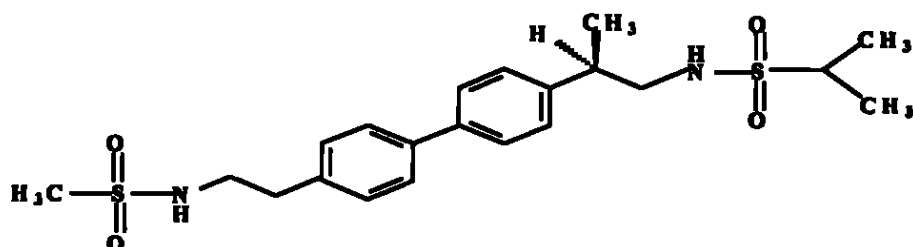
aproximadamente 5 microgramos y 500 microgramos.

10. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 9, en donde el compuesto de fórmula:



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, está presente en una cantidad situada entre aprox. 5 microgramos - 200 microgramos.

11. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 9, en donde el compuesto de fórmula:



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, está presente en una cantidad de aprox. 5 microgramos - 100 microgramos.

12. Una composición farmacéutica preparada a través de un proceso que comprende la disolución de la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonyl]amina en un apropiado polietilenglicol en forma líquida, y el posterior enfriamiento de la solución a temperatura ambiente.

13. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 12, en donde el polietilenglicol apropiado es el polietilenglicol 3350.

14. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 13, en donde la composición farmacéutica se llena en cápsulas apropiadas.

15. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 14, en donde las cápsulas apropiadas son las cápsulas de gelatina dura.

16. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 14, en donde la {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 -[(metilsulfonil) amino]etil}fenil) fenil]propil}[(metiletil) sulfonil]amina está presente en una cantidad de aprox. 5 microgramos - 500 microgramos en cada cápsula apropiada.

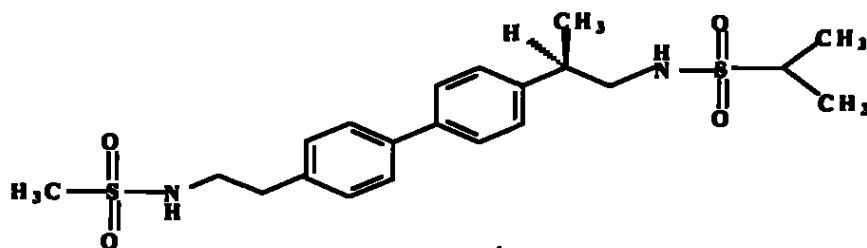
17. Una composición farmacéutica que comprende, una disolución de {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino] etil} fenil) fenil] propil}[(metiletil) sulfonil] amina y un polietilenglicol apropiado.

18. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 17, en donde el polietilenglicol apropiado es el PEG 3350.

19. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 17, en donde la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil] amina está presente en una cantidad entre aprox. 5 microgramos - 500 microgramos.

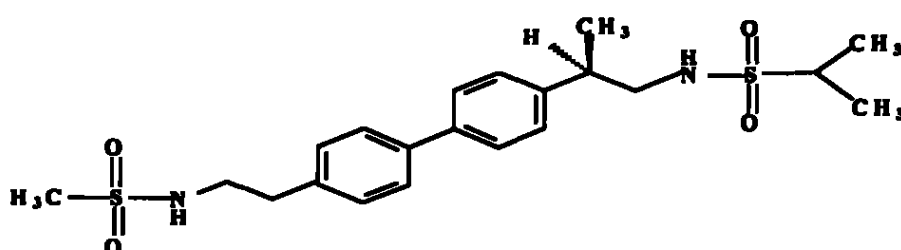
20. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 17, en donde la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil] amina está presente en una cantidad de aprox. 5 microgramos - 500 microgramos y el polietilenglicol apropiado es el PEG 3350.

21. Un compuesto de fórmula:



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, de uso como producto farmacéutico.

22. Un compuesto de fórmula:



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en la manufactura de un medicamento para potenciar la función de los receptores del glutamato.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [4]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [1]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [1]
- Descripción de la invención [1]
- Dibujos de ser estos pertinentes [1]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [2]

COMPLETA [1]

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 de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____