



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



02-103450

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS SULFONAMIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 311/05 ; A61K31/18

71. SOLICITANTE ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO INDIANAPOLIS, INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

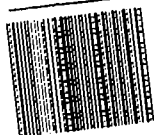
74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P.10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D. C. 14 NOV. 2002

202038

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



02 103450 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02103450 00000000 folios: 80
Fecha (AMD): 2002-11-14 16:56:23
Tramite : 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



Patenté de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ELI LILLY AND COMPANY**

Dirección: Lilly Corporate Center, Drop Code
1104, Indianapolis, IN 46285 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Indianapolis,
Indiana, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estado de Indiana
Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **AIKINS, James, Abraham; FRAY, Andrew, Hendley; Miller, William, David; ORNSTEIN, Paul, Leslie, ZARRINMAYEN, Hamideh; ZIMMERMAN, Dennis, Michael**

Dirección: 9230 West Fallcreek Drive, Pendleton, IN 46064 (US); 4827 Quail Crescent Court Indianapolis, Indiana 46254 (US); 7302 Trestle Way Court, Indianapolis, IN 46256 (US); 10441 Bosahan Court, Carmel, IN 46032 (US); 924 Sable Run, Carmel, IN 46032 (US); 10343 Oak Ridge Drive, Zionsville, IN 46077 (US)

Nacionalidad o Domicilio: INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/11746

Fecha: Mayo 4, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/90056 A1

Fecha: Noviembre 29, 2001

⑥

Título (54) "DERIVADOS SULFONAMIDA"

⑦

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

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 19, 2000

(31) Número de Solicitud

60/205,822

⑨

Comprobante de Pago No. 02-66,002

Fecha: Octubre 03, 2002

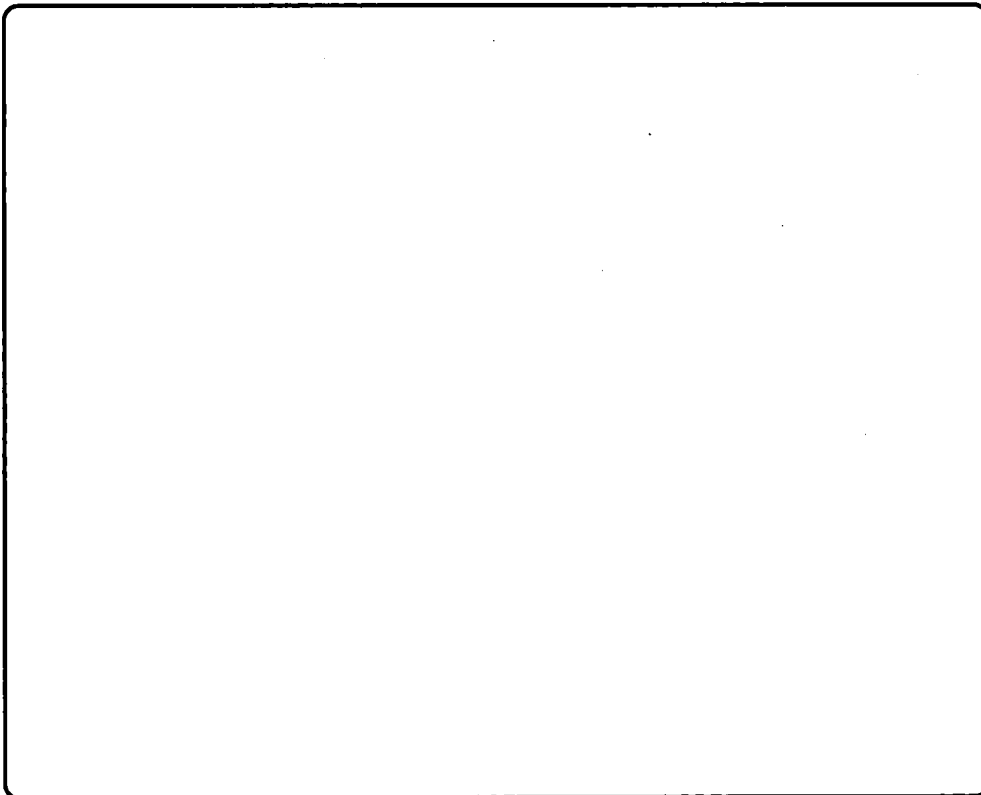
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Número de protocolización 11271
- ☐ 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 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 LLORÉDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btall N.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 02103450 00000000 Folios: 80
 Fecha (AMD): 2002-11-14 16:56:23
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 66,002
 FECHA : OCTUBRE 3 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036804	03/10/2002	7,196,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: 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

5-88888888 : 1111

500.00 - 50 : 8000 30 101110 001100
5000 30 2 88888888 : 1111

1111 1 0 0 1 0 0 1 0 0 1 1111

STATION	DATE	TIME	NAME	ADDRESS	PHONE	TELETYPE
1111100000	11-11-11	11:11	1111100000	1111100000	1111100000	1111100000

1111 1 0 0 1 0 0 1 0 0 1 1111

STATION	DATE	TIME	NAME	ADDRESS	PHONE	TELETYPE
1111100000	11-11-11	11:11	1111100000	1111100000	1111100000	1111100000

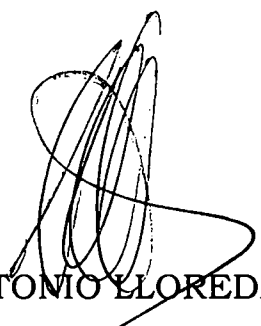
5000 30 2 88888888 : 1111

5000 30 2 88888888 : 1111

5000 30 2 88888888 : 1111

ANEXO

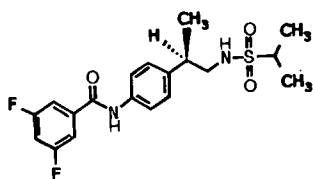
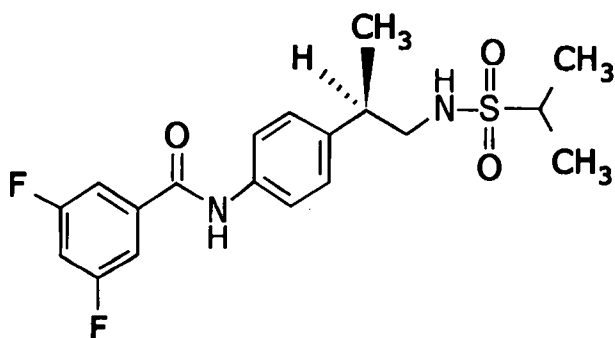
El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **ALFONSO LLOREDA CAMACHO** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, 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



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 50. PISO
APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C.: COLOMBIA

ELI LILLY AND COMPANY

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US01/11746

ARTE FINAL (1)

Se adjunta arte
final (1) 12x12

20-03-03

202023

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/11746

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 Data

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 CO) Febrero 10, 2000 (2000-02-10) página 8, líneas 14-28; página 10, línea 11 página 11, línea 32 página 31, línea 25 - página 32, línea 20; ejemplos 181, 188, 192, 196 ----	1-21

☐ 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Septiembre 25, 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

02/10/2001

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Van Amsterdam, L

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/11746

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/US 01/11746

A. 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 11 - page 11, line 32 page 31, line 25 - page 32, line 20; examples 181, 188, 192, 196	1-21

☐ 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* 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.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

* 13113 E112104f
11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No
PCT/US 01/11746

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

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Noviembre 29 de 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/90056 A1

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

(74) Agente: LENTZ, Nelsen, L. y col.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/11746

(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.

(22) Fecha de Registro Internacional: Mayo 04 de 2001 (04.05.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (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).

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/205,822 Mayo 19 de 2000 (19.05.2000) US

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

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto (Estados Unidos de América): ELI LILLY AND COMPANY (US/US); Lilly Corporate Center, Drop Code 1104, Indianapolis, IN 46285 (US).

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

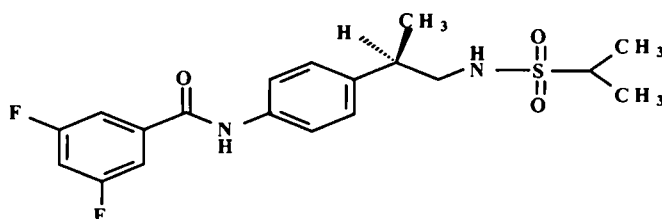
(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): AIKINS, James, Abraham (GH/US); 9230 West Fallcreek Drive, Pendleton, IN 46064 (US). FRAY, Andrew, Hendley (US/US); 6862 Walnut Bend, Road, Indianapolis, IN 46254 (US); MILLER, William, David (US/US); 7302 Trestle Way Court, Indianapolis, IN 46256 (US). ORNSTEIN, Paul, Leslie (US/US); 10441 Bosahan Court, Carmel, IN 46032 (US). ZARRINMAYEH, Hamideh, (US/US); 924 Sable Run, Carmel, IN 46032 (US). ZIMMERMAN, Dennis, Michael (US/US); 10343 Oak Ridge Drive, Zionsville, IN 46077 (US).

(54) Título:

"DERIVADOS SULFONAMIDA "

(57) Resumen:



(Ia)

La presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (Ia) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el cual es útil para el tratamiento de condiciones asociadas con hipofuncionamiento del glutamato, tales como desordenes 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 01/90056 A1(51) International Patent Classification: C07C 311/05,
A61K 31/18Michael [US/US]; 10343 Oak Ridge Drive, Zionsville, IN
46077 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/11746

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

(22) International Filing Date: 4 May 2001 (04.05.2001)

(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, 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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/205,822 19 May 2000 (19.05.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Drop Code 1104, Indianapolis, IN 46285 (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).

(72) Inventors; and

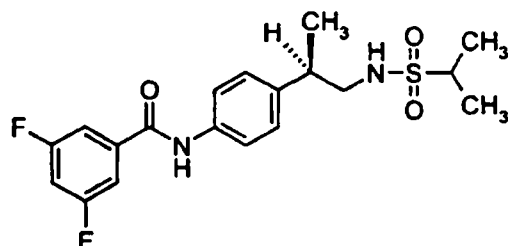
(75) Inventors/Applicants (for US only): AIKINS, James,
Abraham [GH/US]; 9230 West Fallcreek Drive, Pendle-
ton, IN 46064 (US). FRAY, Andrew, Hendley [US/US];
6862 Walnut Bend Road, Indianapolis, IN 46254 (US).
MILLER, William, David [US/US]; 7302 Trestle Way
Court, Indianapolis, IN 46256 (US). ORNSTEIN, Paul,
Leslie [US/US]; 10441 Bosahan Court, Carmel, IN 46032
(US). ZARRINMAYEH, Hamideh [US/US]; 924 Sable
Run, Carmel, IN 46032 (US). ZIMMERMAN, Dennis,

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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES



(1a)

(57) Abstract: The present invention relates to
a compound of formula (1a) or a pharmaceuti-
cally acceptable salt thereof which is useful for
the treatment of conditions associated with gluta-
mate hypofunction, such as psychiatric and neu-
rological disorders.

WO 01/90056 A1

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-13113	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/US01/11746	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 C07C311/05		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY et al.		

1. Este reporte 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 6 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; citas 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 06/11/2001	Fecha de terminación de este reporte 25.02.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Kleidermigg, O Teléfono No. +49 89 2399 2143

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (Páginas 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:

1-40 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-21 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)):

(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.
- ☒ reivindicaciones Nos. 4-7

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. 4-7 se relaciona con el siguiente asunto/
materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

☐ 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, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-21
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-21
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-3, 8-21

No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

Sección III

Las reivindicaciones 4, 5, 6, 7 se relacionan con el asunto considerado por esta Autoridad que está cubierto por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT.

Para la evaluación de las reivindicaciones presentes 4, 5, 6, 7 respecto a si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables los asuntos de reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico.

Por consiguiente, no se formulará una opinión respecto a la aplicabilidad industrial del asunto de estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(i) PCT).

Sección V

Novedad y nivel inventivo

La presente solicitud se basa en un derivado de sulfonamida según se describe en la reivindicación 1.

EP-A-0 860 428 representa la técnica anterior más cercana y difiere del asunto de la presente solicitud en cuanto a que la mitad del benzamido del compuesto estructuralmente más cercano es 2,4-difluoro sustituido (cf. Página 79, ejemplo 196), mientras que el compuesto según la presente solicitud muestra una sustitución de 3,5 – difluoro.

El problema técnico puede verse según la disposición de medicamento con base en la sulfonamida mejorada.

La solución se da en las reivindicaciones independientes. Como puede verse en los parámetros farmacocinéticos comparativos en la presente solicitud (cf. Página 37, tabla 2) relacionados con el 2,4-disustituido derivado (compuesto A² = ejemplo 196 en D1)) vs. el 3,5-disustituido derivado (compuesto B³ = ejemplo según la presentes solicitud) el AUC y el C_{max} es mayor en el caso del 3,5-disustituido derivado, el cual significa que la resorción así como la biodisponibilidad del último compuesto mencionado es mayor que la del 2,4-disustituido derivado.

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL-
HOJA SEPARADA**

Solicitud internacional No. **PCT/US01/11746**

La persona experta no puede deducir esta ventaja de D1.

Así, el asunto de las reivindicaciones 1-21 cumple con los criterios de los Artículos 33(2) y (3) PCT respecto a la disponibilidad de la técnica anterior.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X-13113		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/11746	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 C07C311/05			
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 607 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 06/11/2001		Date of completion of this report 25.02.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Kleidermigg, O Telephone No. +49 89 2399 2143 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US01/11746

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:

1-40 as originally filed

Claims, No.:

1-21 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/US01/11746

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

6. 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 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 1-21
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-21
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-3,8-21

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/11746

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US01/11746

Section III

Claims 4, 5, 6, 7 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

For the assessment of the present claims 4, 5, 6, 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.

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).

Section V

Novelty & Inventive step

The present application is based on a sulphonamide derivative as depicted in claim 1.

EP-A-0 860 428 represents the closest prior art and differs from the subject matter of the present application insofar that the benzamido moiety of the structurally closest compound is 2,4-difluoro substituted (cf. page 79, example 196), whereas the compound according to the present application shows 3,5 -difluoro substitution.

The technical problem may be regarded as the provision of improved sulphonamide based drugs.

The solution is given in the independent claims. As can be seen from the comparative pharmacokinetic parameters in the present application (cf. page 37, table 2) concerning the 2,4-disubstituted derivative (compound A² = example 196 in D1)) vs. the 3,5-disubstituted derivative (compound B³ = example according to the present application) the AUC and the C_{max} is higher in the case of the 3,5-disubstituted derivative, which means that the resorption as well as the bioavailability of the latter compound is higher than that of the 2,4-disubstituted derivative.

X 13113 ELI LILLY .
25

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US01/11746

This advantage is not deducible for the skilled person from D1

Thus, the subject matter of present claims 1-21 fulfils the criteria of Articles 33(2) and (3) PCT with respect to the available prior art.

ANEXO EXPLICATIVO 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

La presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (Ia) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el cual es útil para el tratamiento de condiciones asociadas con hipofuncionamiento del glutamato, tales como desordenes 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, Krogsgaard-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 fosfoinositidos, 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 ligen 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.

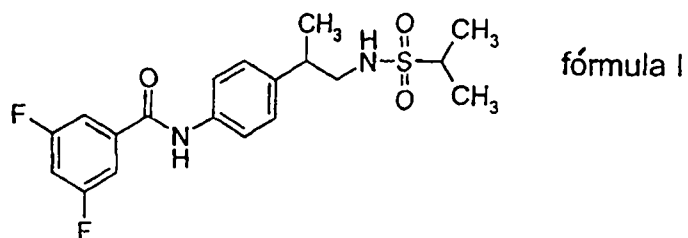
Una propiedad distintiva de los receptores del AMPA y del ácido kaínico es su rápida desactivación y des-sensibilización ante el glutamato. Yamada and Tang, *The Journal de Neuroscience*, September 1993, 13(9): 3904-3915 y Katryn M. Partin, *J. Neuroscience*, November 1, 1996, 16(21): 6634-6647.

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.

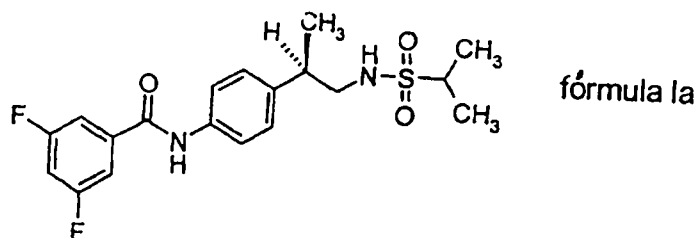
La Solicitud Internacional de patente, Publicación WO 98/33496, publicada en Agosto 6, 1998 revela ciertos derivados sulfonamida los cuales son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo desórdenes cognitivos; desórdenes neurodegenerativos tales como 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 compuestos de fórmula I:



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula Ia:



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 Ia.

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 Ia.

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 Ia.

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 Ia.

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula Ia, incluyendo los hidratos de éstos, las cuales comprenden, a manera de ingrediente activo, un compuesto de fórmula Ia 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 Ia.

Por otra parte, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ia 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 Ia 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 Ia o 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 Ia 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.

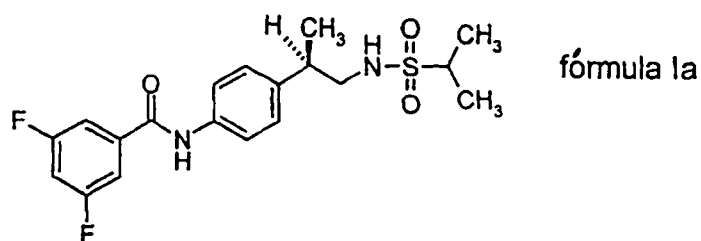
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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.

Una persona medianamente experta en este campo de la técnica entiende que el compuesto de fórmula Ia:



está incluido dentro del alcance de la fórmula I previamente definida, más específicamente, la fórmula I es una mezcla racémica y la fórmula Ia es su correspondiente enantiómero (R).

La presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la fórmula I y formula Ia. 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, y similares. Las formas salinas de potasio y sodio son particularmente preferidas.

Debe reconocerse que el contraíón 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 contraíón 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 si. 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:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en donde E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 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 quirál. La elección de la apropiada columna quirál, 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.

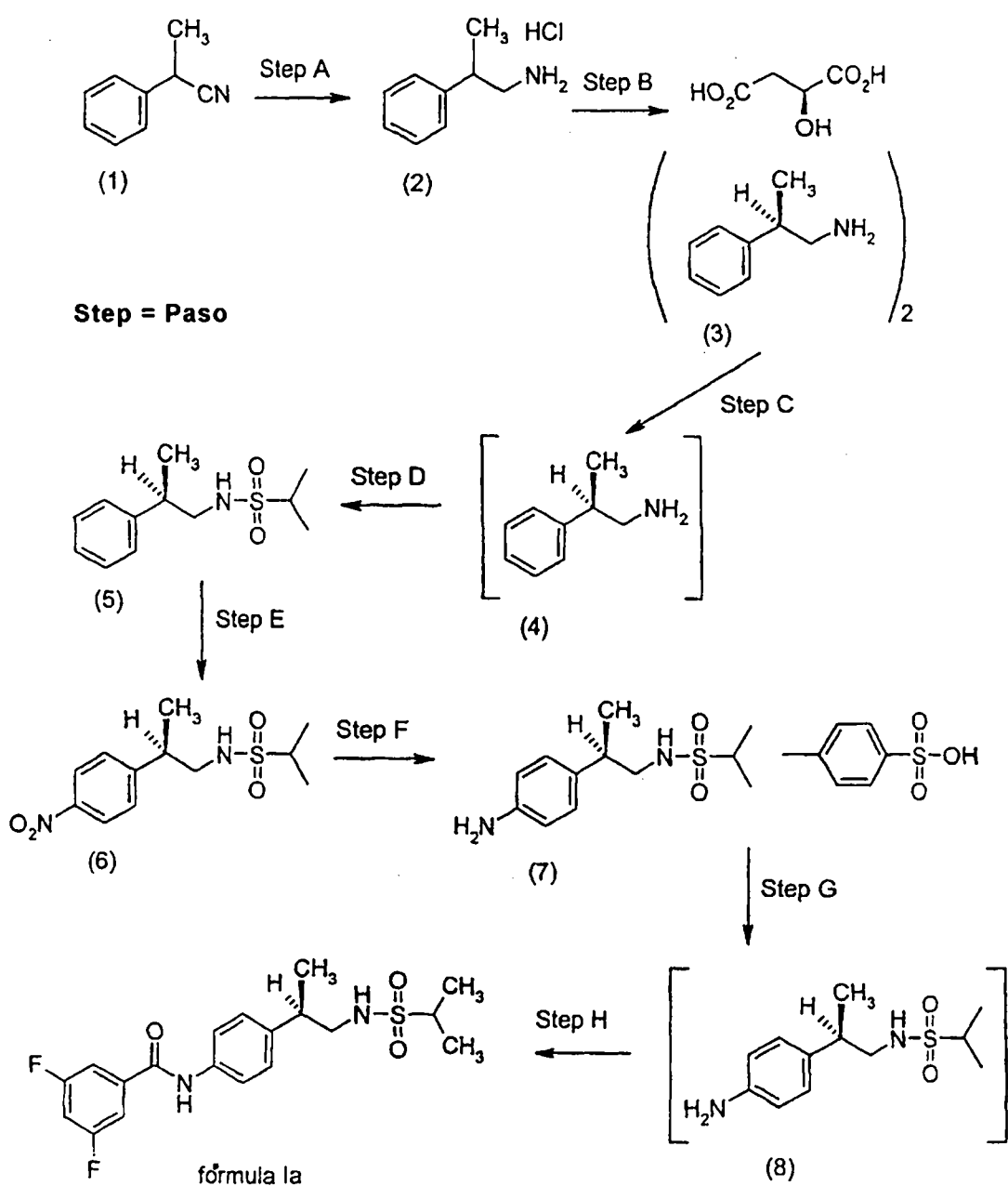
Los términos “R” y “S” usados en el presente documento son empleados comúnmente en la química orgánica para denotar una configuración específica de un centro quirál. El término “R” (*rectus*) se refiere a aquella configuración de un centro quirál en donde las prioridades de los grupos funcionales se 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 quirál 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 de Agosto de 1998 (Véase, el Ejemplo 96 de dicha patente). Más específicamente, los compuestos de fórmula I y de fórmula 1a, pueden prepararse, por ejemplo, siguiendo los procedimientos indicados en el Esquema I. 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 definidos.

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, y 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 recrystalización 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. $0-5^{\circ}\text{C}$ 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 Lg-

$\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 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 nitra para producir el derivado p-nitro (6). Más específicamente, la sulfonamida (5) se combina con ácido trifluoroacético en una apropiada mezcla de solventes orgánicos, tal como cloruro de metileno y heptano. La mezcla se enfría a aprox. -5°C y se agregan aprox. 1,2 equivalentes de ácido nítrico fumante al 98% a la mezcla. La reacción se agita luego a una temperatura entre aprox. -5°C y 5°C durante aprox. 3 - 5 horas y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con cloruro de metileno y agua, y se mezcló durante aprox. 15 minutos. La fase acuosa luego se separó y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica y los extractos orgánicos se combinaron, se trataron con agua y base acuosa, tal como hidróxido de sodio al 10%. El pH se ajustó a aprox. 6,5 - 7,5 con carbonato de sodio saturado. La mezcla se agita durante aprox. 10 - 15 minutos y la capa orgánica se separa. La capa orgánica luego se concentra bajo vacío para producir el derivado p-nitro crudo (6) el cual es llevado directamente al paso F.

En el Esquema I, paso F, el derivado p-nitro (6) se reduce al derivado p-amino (7) y se aísla a manera de una sal apropiado, tal como una sal p-toluenosulfonato. Más específicamente, el derivado p-nitro crudo (6) se disuelve en etanol, se trata con un apropiado catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbón y se coloca bajo hidrógeno a una presión suficiente para efectuar la reducción del derivado p-nitro (6) al derivado p-amino (7). La reacción se filtra, el filtrado se concentra bajo vacío, y el derivado p-amino crudo (7) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano. A esta solución se agrega un equivalente de un

ácido apropiado, tal como ácido p-toluenosulfónico monohidrato con agitación. A esta solución luego se agrega MTBE y la mezcla pastosa se agita durante aprox. 1 - 2 horas. La mezcla pastosa luego se filtra y se enjuaga con MTBE/THF (3:1) para obtener así el derivado purified p-amino (7).

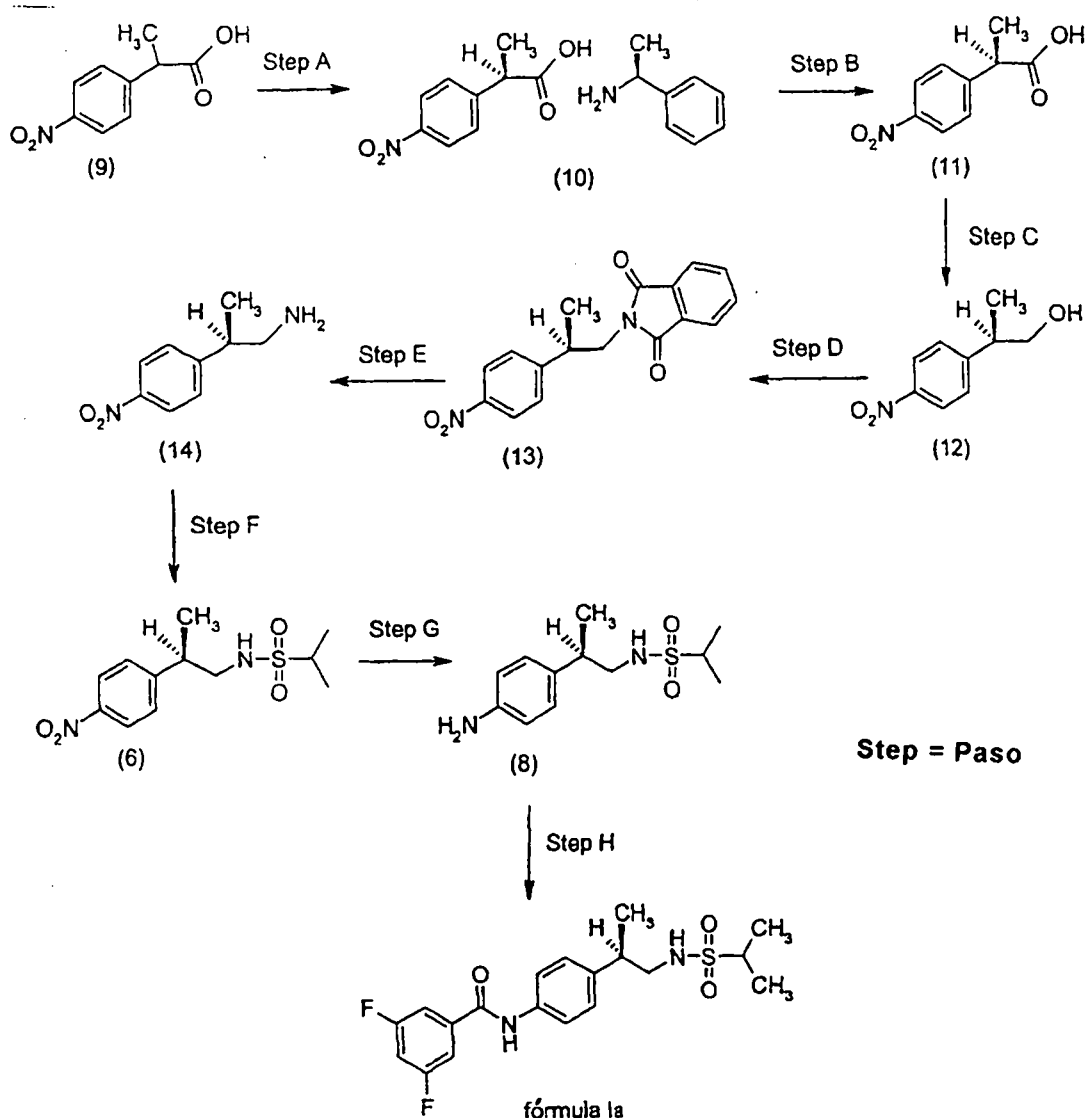
En el Esquema I, paso G, el derivado p-amino (7) se convierte a la correspondiente base libre (8). Por ejemplo, el derivado p-amino (7) se suspende en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se trata con una base apropiada, tal como bicarbonato de sodio saturado acuoso hasta que el pH de la fase acuosa sea de aprox. 6,5. Las fases se separan, y la fase orgánica se enjuaga con bicarbonato de sodio al 5%, agua, y luego se concentra bajo vacío para producir la base libre (8). A esta se agrega dietil éter, ó mejor aún, metil t-butil éter, para efectuar la cristalización. El sólido resultante se recolecta mediante filtración para producir así la base libre purificada (8).

En el Esquema I, paso H, la base libre (8) se trata con un 3,5-dibenzoil cloruro para producir el compuesto de fórmula Ia. Por ejemplo, la base libre (8) se combina con aprox. 1,15 equivalentes de trietilamina en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno. Se agregan aprox. 1,1 equivalentes de 3,5-difluorobenzoil cloruro a la solución a temperatura ambiente y se agita durante aprox. 1 hora. La mezcla de reacción luego se lava con agua y ácido acuoso diluido. La fase orgánica luego se diluyó con acetona y se lava con carbonato de potasio saturado, ácido acuoso diluido, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra bajo vacío con adición de acetato de etilo. El residuo se cristaliza mediante la adición de un apropiado solvente orgánico, tal como acetato de etilo. Los sólidos resultantes se recogen mediante filtración y se secan bajo vacío para producir el compuesto de fórmula Ia.

Por otra parte, el paso B pueden saltarse (obviarse) y la sal HCl de la amina primaria (2) pueden usarse directamente en el paso D después de convertirla

en la base libre. De esta manera, el compuesto de fórmula I es definitivamente preparado.

Alternativamente, los compuestos de fórmula Ia pueden también prepararse, por ejemplo, como se revela además en el Esquema II. 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 II

En el Esquema II, paso A, el ácido (9) puede tratarse con un apropiado agente de resolución para producir la sal (10). Por ejemplo, el ácido (9) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo acetato de etilo, la solución se calienta a aprox. 30°C y se trata con 0,5 equivalentes de un apropiado agente de resolución, como por ejemplo S-(-)- α -metilbencilamina. La mezcla de reacción luego se calienta a reflujo durante aprox. 10 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente con agitación en el transcurso de aprox. 8 - 16 horas. El resultante precipitado se recolecta mediante filtración para producir la sal crudo (10). Se forma una mezcla pastosa de la sal cruda (10) en acetato de etilo a reflujo durante aprox. 10 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente con agitación en el transcurso de aprox. 8 - 16 horas. La sal (10) se recolecta mediante

filtración, y el anterior proceso de formación de la mezcla pastosa se repite. La sal recolectada (10) luego se seca bajo vacío.

En el Esquema II, paso B, la sal (10) se trata con ácido acuoso bajo condiciones estándares bien conocidas por los expertos en este campo de la técnica para producir el ácido libre (11). Por ejemplo, la sal (10) se combina con un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo cloruro de metileno y se trata con HCl 1 N. Después de agitar la mezcla de reacción durante aprox. 1 - 3 horas, las capas se separan, la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra bajo vacío para producir el ácido libre (11).

En el Esquema II, paso C, ácido (11) se reduce con un apropiado agente reductor para producir el alcohol primario (12). Por ejemplo, el ácido (11) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo tetrahidrofurano y se trata con un apropiado agente reductor, tal como dimetilsulfuro borano. La reacción luego se calienta a reflujo durante aprox. 5 horas, se enfría a temperatura ambiente y se extingue con carbonato de potasio saturado. La mezcla de reacción se agita luego durante aprox. 3 horas y la capa orgánica superior se separa. La capa acuosa se extrae con un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno. La capa orgánica y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con saturado salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se concentra bajo vacío para producir el alcohol primario (12).

En el Esquema II, paso D, el alcohol primario (12) se convierte al derivado ftalimida (13). Por ejemplo, el alcohol primario (12) se combina con aprox. un equivalente de ftalimida y aprox. 1,5 equivalentes de trifenilfosfina en un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo tetrahidrofurano. A esta solución se agrega aprox. 1,5 equivalentes de dietil azodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita luego durante aprox. 8 - 16 horas, se extingue con agua y se extrae con un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre

sulfato de magnesio anhidro, se filtran, y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante el paso a través de un plug de sílica gel con un apropiado eluyente, como por ejemplo acetato de etilo/hexano (1:1) para producir el derivado ftalimida(13).

En el Esquema II, paso E, el derivado ftalimida(13) se convierte a la amina primaria (14). Por ejemplo, el derivado ftalimida (13) se combina con un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo tolueno y se trata con un exceso de hidrazina o un apropiado equivalente de la hidrazina. La mezcla de reacción se agita durante aprox. 45 minutos, se calienta a aprox. 90°C - 95°C hasta que material de partida desaparezca, se enfría a - 0°C y la amina primaria (14) se recolecta mediante filtración.

En el Esquema II, paso F, la amina primaria (14) se sulfonila para producir la sulfonamida (6) de manera análoga al procedimiento descrito en el Esquema I, paso D anterior.

En el Esquema II, paso G, la sulfonamida (6) se reduce para producir la base libre (8) de manera análoga al procedimiento descrito en el Esquema I, paso F anterior.

En el Esquema II, paso H, la base libre (8) se trata con un 3,5-dibenzoil cloruro para producir el compuesto de fórmula de manera análoga al procedimiento descrito en el Esquema I, paso H.

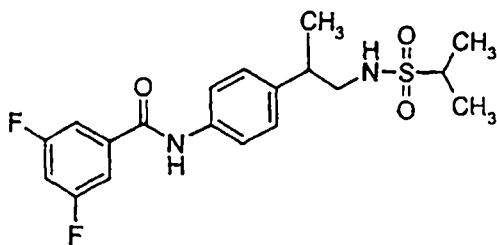
Por otra parte, en el Esquema II, el paso A puede saltarse y el ácido (9) puede usarse directamente en la reducción del paso C. De esta manera, el compuesto de fórmula I es finalmente preparado.

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 N-2-(4-N-(3,5-difluorobenzamido)fenil)propil-2-propanosulfonamida.



El compuesto del título se prepara de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 196 de la Solicitud de patente Internacional,

Publicación WO 98133496 publicado en Agosto 6, 1998 a partir del 3,5-difluorobenzoyl cloruro.

Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en términos generales en los Esquemas I y II, y más específicamente en los descritos en los Ejemplos 2 y 3 presentados más adelante sin emplear los pasos de resolución tal como puede apreciarlo un experto en este campo de la técnica.

Más específicamente, en un balón de tres bocas, de 500 mL equipado con un agitador y termómetro, se agregó 3,5-difluorobenzoyl cloruro (1,13 g) gota a gota a una solución agitada de [2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonyl]amina (1,50 g) y trietilamina (625 mg) en cloruro de metileno (200 mL) a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante una hora a esta temperatura, la TLC reveló que la anilina de partida se había consumido. La capa orgánica se lavó una sola vez con agua, se secó sobre carbonato de potasio, y se concentró bajo vacío reducido para obtener así un material crudo (2,61 g) a manera de un sólido. Este material crudo se purificó mediante recristalización a partir de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir así el compuesto del título (1,64 g, 71%)) a manera de cristales amarillos. M.P. (punto de fusión) 158 °C-160°C.

Ion spray M.S. 397,1 ($M^+ + 1$).

Calculado para $C_{19}H_{22}N_2O_2S \cdot F_2 \cdot H_2O$:

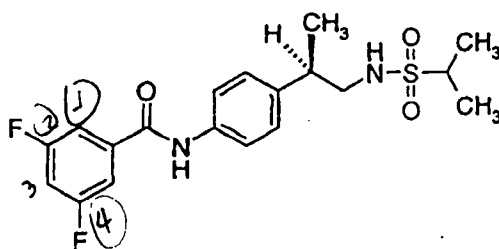
Teoría: C 55,03, H 5,83, N 6,76

Encontrado: C 54,63, H 5,84, N 6,61

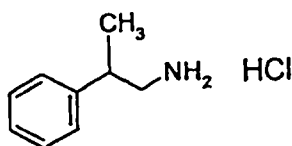
Ejemplo 2

Preparación de N-[4-((1R)-1-metil-2-

{[(metiletil)sulfonyl]amino}etil]fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida



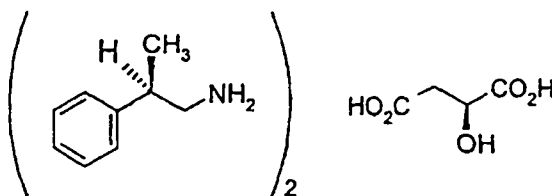
Preparación de la 2-Fenil-1-propilamina, HCl



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 psi 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),

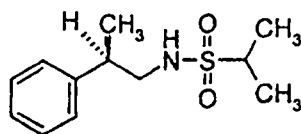
etanol seco (2,0 L) y lentejas de NaOH (75,4 g, 1,89 moles) que fueron lavadas con etanol adicional (500 mL). La mezcla se agitó durante 1,6 horas, y se filtraron las sales NaCl de color blanco lechoso resultantes. Se analizó una alícuota del filtrado mediante cromatografía de gases para valorar la cantidad 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 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 ($\sim 79,2$ °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 °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)sulfonil]amina.



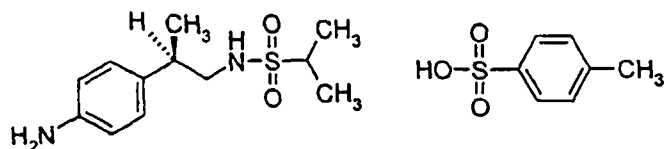
Esquema I, pasos C y D: A una mezcla pastosa agitada del malato de (2R)-2-fenilpropilamina (200 g, 0,494 mol) en CH_2Cl_2 (1 000 mL) se agregó NaOH 1,0 N (1050 mL, 1,05 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la fase orgánica se separó y se filtró por gravedad hacia un recipiente 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 CH_2Cl_2 (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 CH_2Cl_2 (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 del p-toluenosulfonato de [(2R)-2-(4-aminofenil)propil]
[(metiletil)sulfonil]amina



Esquema I, paso E: A un balón de fondo redondo equipado con barra de agitación, termocupla y purga de nitrógeno a 25 °C, se cargó ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (5,00 g, 0,0207 mol), ácido trifluoroacético (15 mL), diclorometano (1,2 mL) y heptano (8 mL). La mezcla se enfrió a -5 °C y ácido nítrico fumante al 98% (1,60 g, 0,0249 mol) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre -5°C y 5 °C durante 3-5 horas y luego se calienta a 20-25 °C. La reacción se deja en agitación hasta que el análisis GC revelará que la ((2R)-2-fenilpropil)((metiletil)sulfonil]amina era menos 1% (% en área).

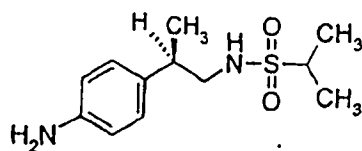
La mezcla de reacción luego se diluyó con diclorometano (20 mL) y agua desionizada (20 mL), y la mezcla se transfirió a un balón de fondo redondo de 3 bocas de tamaño apropiado. La mezcla se agitó durante 10-15 minutos. La fase acuosa se separó, se extrajo con diclorometano (1 x 20 mL), y las fases orgánicas se combinaron. A la fase orgánica se agregó agua (15 mL), NaOH al 10% (10 mL), y el pH se ajustó a 6,5-7,5 con carbonato de sodio saturado. Después de 10-15 minutos de agitación, la capa orgánica se separó y se concentró hasta obtener un aceite bajo presión reducida (25-35 °C).

Esquema I, paso F: El aceite que contiene la mezcla de [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina, [(2R)-2-(3-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina, y [(2R)-2-(2-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina, se diluyó con etanol y se transfirió a un frasco de Parr que contenía 1,25g de Pd al 5% sobre C (lavado con 5 mL de THF) bajo nitrógeno (etanol total = 45 mL). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 16-20 horas a 20-25 °C hasta que el área % en la GC de la [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina fuera mayor al 70%. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo a lo cual siguió un lavado con etanol (25 mL).

El aceite se diluyó con THF (35 mL) y se agregó ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,94 g, 0,0207 mol) con agitación a 20-25 °C. Cuando los sólidos se disolvieron completamente, se agregó MTBE (22 mL) y la mezcla pastosa se agitó durante 1-2 horas. La mezcla pastosa se filtró y la torta se enjuagó tres veces con una solución 3:7 (v/v) de MBTE y THF. Este proceso permitió la obtención del p-toluenosulfonato de [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina con un rendimiento del 53,5 %, a manera de un polvo blanco. El análisis quiral de la base libre, [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina, obtenida extractivamente a partir del p-toluenosulfonato de [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina, reveló un % de e.e. del 99,5%.

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,70 (d, 2H, J=8,4), 7,43 (d, 2H, J=8,4), 7,33 (d, 2H, J=8,4), 7,23 (d, 2H, J=7,8), 3,22 (m, 2H), 3,0~ (quint, 1H, J=6,9), 2,99 (q, 1H, J=6,9), 1,29 (d, 3H, J=6,6), 1,23 (d, 3H, J=6,6).

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



Esquema I, paso G: A una suspensión de [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina, p-toluenosulfonato (41,2 g, 0,0961 mol) en CH_2Cl_2 (300 mL) se agregó NaHCO_3 saturado acuoso hasta que el pH de la fase acuosa fuera de 6,5. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5% (2 x 100 mL), H_2O (100 mL), y se concentró para producir la [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina a manera de un aceite. Después de diluir el aceite con dietil éter (50 mL), la cristalización comenzó después de 10 min. Precaución: El calor de la cristalización hace que éter ebulle. Después de que la exoterma terminó (45 minutos), la suspensión se filtró, y la torta de filtración se lavó con dietil éter (2 x 20 mL), y se secó bajo presión reducida para permitir así la obtención de la [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (21,7 g, 88,1%). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,00 (d, 2H, $J=8,1$); 6,66 (d, 2H, $J=8,4$), 3,83 (m, 1H), 3,65 (brs, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, $J=7,2$), 1,26 (d, 3H, $J=6,9$), 1,24 (d, 3H, $J=6,9$).

Preparación de

N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida.

Método A.

Esquema I, paso H: El p-toluenosulfonato [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (60,0 g, 0,140 mol), suspendido en diclorometano (375 mL), se trató con NaHCO_3 saturado acuoso en una cantidad suficiente para llevar a disolver la sal. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaHCO_3 acuoso. El análisis HPLC reveló la completa remoción del p-toluenosulfonato de la fase orgánica. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se enfrió a -10°C . Se agregó cloruro de 3,5-difluorobenzoilo (27,2 g, 0,154 mol) gota a gota en el transcurso de 10 min y la mezcla se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente con agitación durante una noche.

Una vez terminada la reacción, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y acetona (75 mL). Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con HCl 0,1 N (2 x 100 mL), NaOH 0,01 N (3 x 100 mL), y HCl 0,1 N (1 x 100 mL). La fase orgánica se separó y se concentró hasta formar un sólido. El sólido se re-suspendió en acetato de etilo y se co-evaporó dos veces con acetato de etilo (2 x 60 mL) a fin de remover las trazas de diclorometano. El residuo se transfirió a un balón de 500 mL con acetato de etilo (150 mL) y esta mezcla se calentó a reflujo para producir así solución clara. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente en transcurso de 5 horas, y la suspensión se dejó en agitación lentamente durante una noche. La suspensión se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 hora. El producto se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener así la N-[4-((1R)-1-metil-2-{{(metiletil)sulfonyl}amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida (43,9 g, 79,0%) a manera de un sólido cristalino blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 2H, J=8,4), 7,40 (m, 2H), 7,23 (d, 2H, J=8,7), 7,01 (tt, 1H, J=2,1, 8,7), 3,87 (dd, 1H, J=5,1, 7,5), 3,36 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,32 (d, 3H, J=6,6), 1,30 (d, 3H, J=7,2), 1,28 (d, 3H, J=6,6).

Preparación de

N-[4-((1R)-1-metil-2-{{(metiletil)sulfonyl}amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida

Método B.

Esquema I, paso H: A una solución a 0°C de [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonyl]amina (21,5 g, 0,0838 mol) y trietilamina (9,759, 13,4 mL, 0,0964 mol) en CH₂Cl₂ (86 mL), se agregó ácido 3,5-difluorobenzoyl cloruro (16,3 g, 0,0922 mol) gota a gota en el transcurso de 30 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua desionizada (2 x 100 mL) y HCl 0,1 N (2 x 100 mL). La fase orgánica se diluyó con acetona (50 mL) para asegurar la completa disolución del

producto y la fase orgánica se lavó con K_2CO_3 saturado (100 mL), HCl 0,1 N (100 mL), se secó (MgSO_4 3 g), filtered y de co-evaporó con EtOAc para obtener un aceite. Este aceite se diluyó con dietil éter (125 mL), lo cual indujo la cristalización. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con dietil éter (2 x 20 mL), y se secaron bajo presión reducida a temperatura ambiente durante una noche para obtener así N-[4-((1R)-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida (31,8 g, 95,7 %) a manera de un polvo cristalino blanco.

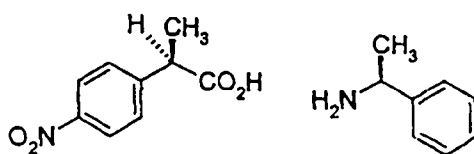
Una muestra analítica se preparó vía recrystalización a partir de EtOAc. Por consiguiente, una solución clara de N-[4-((1R)-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida (28 g) se obtuvo en EtOAc en reflujo (90 mL, mínimo cantidad). Esta solución se dejó enfriar en el transcurso de 2 horas a temperatura ambiente sin agitación. La masa densa resultante se pulverizó con una varilla de vidrio y se recuperó mediante filtración. Se formó nuevamente una mezcla pastosa de los sólidos recolectados en dietil éter, se filtraron y se secaron bajo presión reducida para obtener así N-[4-((1R)-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida (22,2 g, 79% de recuperación) a manera de un polvo cristalino blanco.

Por otra parte, el compuesto final, del título, N-[4-((1R)-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida, puede molerse en la forma como lo conoce un experto en este campo de la técnica, por ejemplo, usando un micronizador 5DM Modelo 4 producido por Sturtevant Inc., para producir así una sustancia con un compuesto de tamaño de partícula de aprox. 5,5 micrones

Ejemplo 3

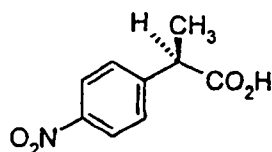
Preparación Alternativa de N-[4-((1R)-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida.

Preparación del ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico, S(=)α-
metilbencilamina.



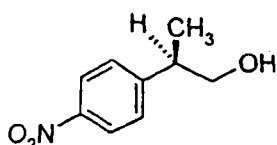
Esquema II, paso A: Un balón de tres bocas, de 2 litros equipado con un agitador mecánico se cargó con ácido 2-(4-nitrofenil)propiónico racémico (40,55 g, 0,208 mol) y acetato de etilo (1600,0 mL). A esta solución a 30°C luego se agregó S(-)-α-metilbencilamina (13,49 mL, 0,104 mol) en una sola porción. La reacción presentó una exoterma a 38°C con una masiva formación de un precipitado blanco en menos de 15,0 minutos. La mezcla de reacción luego se calentó al reflujo en acetato de etilo durante 10,0 minutos y se dejó equilibrar a temperatura ambiente con agitación durante una noche. El precipitado luego se filtró para producir así un producto blanco semiseco, ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico, S(-)-α-metilbencilamina (torta húmeda, 25,43 gramos). La formación de una mezcla pastosa de la torta húmeda en acetato de etilo (1600,0 mL) a reflujo durante 10,0 minutos, la agitación a temperatura ambiente durante una noche, y la filtración del precipitado blanco, produjo el ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico, S(-)-α-metilbencilamina, (torta húmeda = 21,02 gramos, ee = 91,4%). Lo anterior se repitió nuevamente y se secó el precipitado a 40°C en un horno al vacío durante 24,0 horas, obteniendo ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico, S(-)-α-metilbencilamina, (18,02 g, 55%, ee = 95%); RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) δ 1,31-1,32 (d, 3H), 1,37-1,38 (d, 3H), 3,56-3,60 (m, 1H), 4,18-4,20 (m, 1H), 7,27-7,53 (aromático, 7H), 8,09-8,12 (aromático, 2H); RMN ¹³C (DMSO, 300 MHz) δ 19,91, 22,93, 48,45, 50,55, 123,71, 124,15, 127,15, 128,27, 129,06, 129,41, 129,76, 146,31, 153,36, 176,24.

Preparación de (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoic ácido.



Esquema II, paso B: A la mezcla de reacción de ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico, S(-)- α -metilbencilamina (56,049, 0,177 moles) en cloruro de metileno (400,0 mL) a temperatura ambiente, se agregó HCl 1 N (300,0 mL) todo de una sola vez con agitación durante 45,0 minutos. La capa orgánica inferior luego se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtered, y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título, ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico, (34,58 g, 100%) a manera de un aceite.

Preparación de (2R)-2-(4-nitrofenil)propan-1-ol

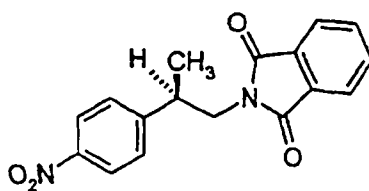


Esquema II, paso C: Un balón de fondo redondo de tres bocas, de 500 ml equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y una purga continua de nitrógeno, se cargó con ácido (2R)-2-(4-nitrofenil)propanoico (8,12 g, 41,6 mmol) y THF (120,0 mL). A esta solución se agregó dimetilsulfuro borano 10,0M (10,56 mL, 105,66 mmol) en el transcurso de un período de 30,0 minutos a temperatura ambiente. La reacción es exotérmica con desprendimiento de gas (la exoterma puede controlarse mediante la rata de adición de la solución del borano). La reacción luego se sometió a reflujo durante 5,0 horas, se llevó a temperatura ambiente y luego se extinguió muy cuidadosamente con una solución de carbonato de potasio saturado (100,0 mL). La formación de espuma observada durante la extinción de la reacción puede controlarse mediante la rata de adición de la solución de carbonato. Después de 3,0 horas de agitación, la capa orgánica superior se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (130,0 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera saturada (100,0 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida a 50°C para obtener Preparación de (2R)-2-(4-nitrofenil)propan-1-ol (7,24 g, 96%);

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,29 (d, 3H, $J = 7,02$ Hz), 1,69 (b, triplete, OH), 3,05 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,15 (d, 2H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 17,61, 25,82, 42,61, 68,17, 123,92, 128,61, 146,90, 152,24.

Preparación de 2-[(2R)-2-(4-nitrofenil)propil]isoindolino-1,3-diona

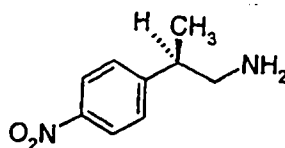


Esquema II, paso D: Un balón de fondo redondo de tres bocas, de 250 mL equipado con un agitador mecánico, embudo de adición, termómetro, y un condensador de reflujo se cargó con (2R)-2-(4-nitrofenil)propan-1-ol (2,0 g, 11,04 mmol), ftalimida (1,62 g, 11,04 mmol), trifenilfosfina (4,3 g, 16,59 mmol) y THF (50,0 mL) a temperatura ambiente. A esta solución se agregó DEAD (2,6 mL, 16,59 mmol) en el transcurso de un período de 5 minutos (la reacción es exotérmica a condiciones de reflujo hacia el final de la adición). La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante una noche por conveniencia, se extinguió con agua (50,0 mL) y se extrajeron los orgánicos con cloruro de metileno (50,0 mL). La capa orgánica luego se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida a 50°C hasta obtener un aceite (11,62 g). La filtración en un plug del aceite sobre sílica gel con acetato de etilo/hexano 1:1 (470,0 mL) y la subsecuente concentración de las fracciones que contenían el producto produjo un precipitado amarillo claro. El precipitado luego se secó en un horno al vacío a 40°C con lo cual se obtuvo la 2-[(2R)-2-(4-nitrofenil)propil]isoindolino-1,3-diona (3,32 g, 96,9%);

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,50 (d, 3H, $J = 6,74$ Hz), 3,45 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,10 (d, 2H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 19,21, 38,90, 44,45, 123,59, 123,99, 128,50, 131,86, 134,35, 151,13, 168,34.

Preparación de (2R)-2-(4-nitrofenil)propilamina.

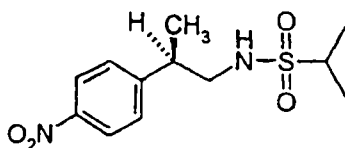


Esquema II, paso E: Un balón de fondo redondo de tres bocas, de 250 mL equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y embudo de adición, se cargó con 2-[(2R)-2-(4-nitrofenil)propil]isoindolino-1,3-diona (25,02 g, 80,6 mmol) y tolueno (200,0 mL). A esta solución a temperatura ambiente, se agregó hidrazina anhidra (7,08 mL, 226,0 mmol). La reacción, ligeramente exotérmica, se agitó durante 45 minutos, se calentó a 90°C-95°C hasta la desaparición del material de partida. Se formó un precipitado masivo al final la reacción. Se enfrió a temperatura ambiente y sub-enfrío a 0°C antes de la filtración. La concentración del filtrado permitió la obtención de (2R)-2-(4-nitrofenil)propilamina (14,11 g, 97%) a manera de un aceite;

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,01 (b, 1H), 1,27 (d, 3H, J= 6,4Hz), 2,87 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 8,14 (d, 2H);

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 19,03, 43,51, 49,21, 123,67, 128,09, 153,04.

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



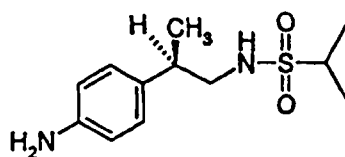
Esquema II, paso F: Un balón de fondo redondo de tres bocas, de 500 mL equipado con un agitador mecánico, termómetro y un embudo de adición se cargó con (2R)-2-(4-nitrofenil)propilamina (11,75 g, 65,21 mmol), cloruro de metileno (150,0 mL) y trietilamina (18,2 mL, 130,4 mmol). A esta solución a 0°C se agregó cloruro de isopropilsulfonilo (8,92 mL, 63,9

mmol) en el transcurso de un período de 20 minutos. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche, luego se extinguió con HCl 1 N (150,0 mL). La lower capa orgánica se separó y se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para obtener así [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (14,11 g, 97%) a manera de un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,31 (d, 6H), 3,06 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,25 (triplete amplio, 1H), 7,38 (d, 2H), 8,10 (2H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 16,75, 18,95, 41,29, 50,15, 53,85, 124,22, 128,52, 151,26.

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

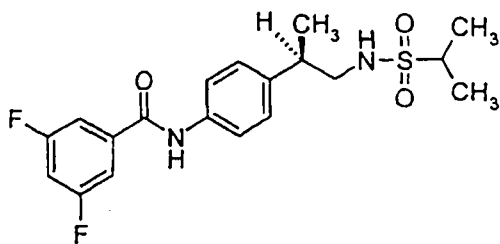


Esquema II, paso G: Un frasco de Parr de 500 mL se cargó con [(2R)-2-(4-nitrofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (14,45 g, 50,60 mmol), 3A EtOH (80,0 mL) y Pd al 10%/C (4,0 g). La mezcla de reacción luego se hidrogenó a temperatura ambiente y a 55 psi durante 6 horas. El filtrado de la mezcla de reacción sobre hyflo y el lavado de la torta con 3A EtOH (100,0 mL), para luego concentrar a presión reducida permitió la obtención de ((2R)-2-[4-nitrofenil]propil][(metiletil)sulfonil]amina (12,97 g, 100%) a manera de un aceite;

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,31 (d, 6H), 2,4 (m, 1H), 3,02-3,2 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 1H), 4,0 (b, 1H), 4,6 (b, 2H), 6,61 (d, 2H), 7,0 (d, 2H).

Preparación de

N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida



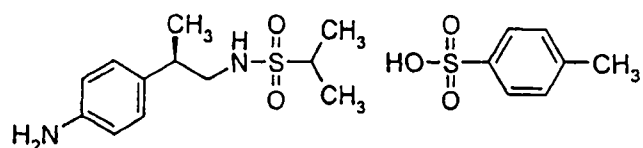
Esquema II, paso H: Un balón de 500 mL de fondo redondo y tres bocas equipado con agitador magnético, termómetro, embudo de adición y una corriente positiva de nitrógeno se cargó con ((2R)-2-[4-nitrofenil]propil)[(metiletil)sulfonyl]amina (12,02 g, 46,85 mmol) y cloruro de metileno (200,0 mL). A esta solución se agregó trietilamina (6,53 mL, 46,85 mmol) en una sola porción. La solución se agitó durante 10 minutos, y luego se agregó gota a gota, el cloruro de 3,5-difluorobenzoylo (5,9 mL, 46,85 mmol) puro en el transcurso de un período de 20 minutos. La reacción es exotérmica a las condiciones de reflujo, hacia final de la adición. Se agitó a temperatura ambiente en el transcurso de un fin de semana por motivos de conveniencia. Se extinguió la reacción con HCl 1 N (100,0 mL) y se separó la capa orgánica inferior. Se lavó la capa orgánica con salmuera al 25% (70,0 mL) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se filtraron los precipitados y se concentró el filtrado hasta obtener un aceite bronceado (20,0 g). A este aceite se agregó acetato de etilo/hexano 1:1 (125,0 mL) con agitación. Se formó un masivo precipitado blancuzco. El precipitado luego se se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo/hexano 1:1 (50,0 mL). El precipitado luego se secó en un horno al vacío casero a 40°C para producir así la 1 N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonyl]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida (15,02 g, 80,9%);

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,26-1,27 (d, 6H), 1,29-1,30 (d, 2H), 2,92 (rn, 1 H), 3,10 (m, 1H), 3,20 (1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 7,0 (tripleto, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (m, 2H), 8,19 (s, 1H);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 17,19, 17,30, 19,75, 41,03, 50, 99, 54,15, 107,68, 107,86, 108,08, 111,12, 111,33, 121,81, 128,59, 136,97, 138,77, 140,51, 162,62, 162,71, 164,12, 164,61, 164,71.

Ejemplo 4

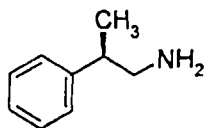
Preparación Alternativa del p-toluenosulfonato de [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina



A una solución mecánicamente agitada de la amina 2-fenil-1-propilamina (50,0 g, 0,370 mol) (puede prepararse de manera análoga al procedimiento revelado por A. W. Weston, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 674 (1943)) en etanol al 90% / H₂O (desnaturalizado con tolueno al 0,5%) (450 mL) se agregó ácido L-málico (24,8 g, 0,185 mol) en porciones a temperatura ambiente con un enjuague de etanol al 90% / H₂O (50 mL) para producir una solución clara después de una leve exoterma. Esta solución se dejó enfriar y se formó un precipitado blanco después de 30 min. La precipitación se dejó proseguir con agitación lenta durante una noche. La mezcla pastosa resultante se filtró por succión (embudo buchner) y se enjuagó con etanol 100% (desnaturalizado con 0,5% de tolueno) (2 x 100 mL) para obtener, después de secado con aire, 30 g de (2R)-2-fenilpropilamina, malato, a manera de un sólido blanco. El análisis cromatográfico quiral del derivado isopropilsulfonamida de la base libre indicó un ee del 84%.

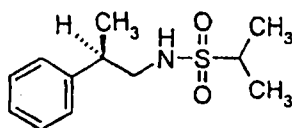
Esta (2R)-2-fenilpropilamina, malato (30 g) se suspendió en etanol al 90% / H₂O (300 mL) y se calentó a 78 °C con agitación lenta para obtener una solución incolora clara. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La precipitación comenzó a 60-65 °C. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron a temperatura ambiente con etanol 100% (2 x 50 mL) para producir así el malato de la (2R)-2-fenilpropilamina (24,3 g, 32%) a manera de un sólido cristalino blanco. El análisis cromatográfico quiral del derivado isopropilsulfonamida de la base libre indicó un ee del 96,5%

Preparación de (2R)-2-fenilpropilamina



A una suspensión agitada de (2R)-2-fenilpropilamina, malato (24,3 g, 0,0601 mol, preparada antes) en CH_2Cl_2 (200 mL) se agregó NaOH 1,0 N gota a gota a temperatura ambiente. La fase orgánica se aisló, se extrajo con salmuera (1 x 125 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida con lo cual se obtuvo la (2R)-2-fenilpropilamina (19 g) a manera de un aceite claro, incoloro.

Preparación de ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina



Esquema I, paso A: A una solución sagitada a $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ de (2R)-2-fenilpropilamina (0,12 mol) y trietilamina (24,3 g, 0,240 mol) en CH_2Cl_2 (140 mL) bajo nitrógeno, se agregó una solución de isopropilsulfonil cloruro (97%) (16,3 g, 0,118 mol) en CH_2Cl_2 (20 mL) gota a gota entanto que se mantenía la reacción a una temperatura por debajo de $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se enjuagó el isopropilsulfonil cloruro residual con CH_2Cl_2 (10 mL). Esta solución se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante una noche.

La mezcla de reacción se volvió a enfriar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de la adición de HCl 1 N (125 mL) gota a gota con agitación. La fase orgánica luego aisló y se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (1 x 125 mL) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener así la ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (25,76 g, 90%) a manera de un aceite amarillo.

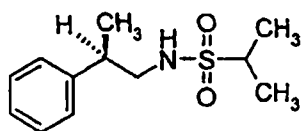
Preparación del p-toluenosulfonato de [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina

A una solución a temperatura ambiente de ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (43,3 g, 0,179 mol) en ácido trifluoroacético (344 mL) se agregó NaNO_3 (45,7 g, 0,538 mol), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (1 L), y se lavó con H_2O (2 x 300 mL), y se separó. La fase orgánica se diluyó nuevamente con H_2O (150 mL), y la mezcla heterogénea se neutralizó con NaHCO_3 sólido hasta que la capa acuosa presentará un pH de 5,7. La fase orgánica se concentró hasta obtener un aceite (43,9 g) que se disolvió en 3A etanol (250 mL). La solución luego se hidrogenó durante una noche a 50-60 psi sobre 7 g de paladio al 5% en carbón.

El análisis RMN ^1H de una alícuota de la reacción indicó completa reducción y el 70% del isómero para en la mezcla regioisomérica. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró hasta obtener un aceite (41 g, 0,160 mol) que luego subsiguientemente se diluyó con THF (125 mL). Esta solución THF se agregó a una solución de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (37,9 g, 0,195 mol) en una solución 1:1 (v/v) de THF/dietil éter. Se agregó dietil éter a esta solución clara hasta que se iniciará una turbidez. Después de aprox. 10 minutos, los sólidos precipitaron a manera de una masa densa in-agitable. La mezcla se diluyó nuevamente con dietil éter (300 mL) y THF (350 mL), y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con THF/dietil éter 2:5 (v/v) (3 x 80 mL) y la torta se secó bajo presión reducida para producir así el p-toluenosulfonato de [(2R)-2-(4-aminofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (41,7 g, 54 %) a manera de un polvo blanco.

Ejemplo 5

Preparación Alternativa de la ((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-enfrió -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-fenilpropil)isoindolino-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.~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 (CDCl_3 , 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 (16,0 mL) 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;

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 eflujo (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 μ L 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-hidroxietil]-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 μ M 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 μ L de buffer, se agrega 200 μ L 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 μ M, 10 μ M, 3 μ M y 1 μ M usando el buffer, y a partir de una solución 10 mM del compuesto de prueba en DMSO. Se prepara una solución de ciclotiazida 100 μ M mediante la adición de 3 μ L de ciclotiazida 100 mM sobre 3 mL de buffer. La solución buffer de control se prepara mediante la adición de 1,5 μ L de DMSO a 498,5 μ L de buffer.

Cada prueba luego se ejecuta, como sigue. Se descartan 200 μ L de buffer de control de cada orificio y se reemplazan por 45 μ L 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 ($3^a - 2^a$)

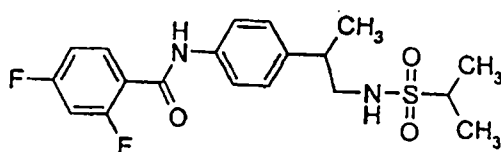
(fluorescencia debida a la adición de glutamato en presencia o ausencia de compuesto de prueba o de ciclotiazida) y los resultados se expresan respecto del incremento de la fluorescencia producido por la ciclotiazida 100 μM .

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 $\text{M}\Omega$. 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.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula Ia poseen propiedades de exposición (excelente cinética) superiores. Tales propiedades permiten una incrementada exposición cuando se compara con, por ejemplo el compuesto:



referido en el presente documento como N-[4-(1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino)etil]fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida, el cual es revelado en el Ejemplo 196 en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 98/33496 publicada en Agosto 6, 1998. En consecuencia, la enfermedad a ser tratada será más eficazmente manejada. Por ejemplo, un manejo más eficaz de la enfermedad puede lograrse gracias a la administración de un compuesto de fórmula Ia, debido a que puede reducirse la frecuencia de la dosificación. Al reducir tal frecuencia, puede efectuarse el tratamiento durante la noche mientras esté durmiendo el paciente, por ejemplo. Adicionalmente, una menor frecuencia en las dosis podría facilitar el estricto cumplimiento del régimen de tratamiento por parte del paciente.

Más específicamente, la Tabla I revela una comparación entre las concentraciones plasmáticas observadas en ratas, alcanzadas por los compuestos:

N-[4-(1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino)etil]fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida; y

N-[4-((1R)-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino)etil]fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida.

Procedimiento General para la Determinación de la Exposición en Plasma de los Compuestos de Prueba en Ratas.

Se administró cada uno de los compuestos en forma de suspensión en un vehículo constituido por 5% de etanol, 95% de una mezcla de Polisorbato 80/carboximetilcelulosa sódica, al 0,5% cada uno en agua. A tres ratas macho F-344 se suministró oralmente en alimentación por tubo los compuestos a dosis de 30 mg/kg y se tomaron muestras de sangre por venipunción orbital bajo anestesia con isoflurano 0,5, 1, y 2 horas después de la administración en recipientes que contenían heparina sódica. En la hora 6 final, se recolectó sangre mediante punción cardíaca en tubos que contenían heparina sódica. Después de una breve centrifugación se recolectó el plasma y se congeló a -70 °C hasta el momento del ensayo. Las muestras de plasma se sometieron a prueba por LC/MS usando patrones preparados mediante el envenenamiento (adición de pequeñas cantidades) del plasma con el compuesto de interés.

Tabla 1. Concentraciones Plasmáticas en Ratas, después de una Dosis de 30 mg/kg de peso corporal¹

Tiempo (h)	Concentración de A ² ng/mL	Concentración de B ³ ng/mL
0,5	473 ± 100	1491 ± 12
1	333 ± 53	1171 ± 134
2	329 ± 62	1035 ± 62
6	67 ± 17	693 ± 136

¹n = 3

² A= N-[4-(1-metil-2-{[(metiletil)sufonil]amino}etil)fenil](2,4-difluorofenil)carboxamida.

³B= N-[4-((1R)-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida

La Tabla 2 revela el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima de compuesto de prueba (C_{máx}), y el tiempo en el cual se alcanza dicha concentración máxima (t_{máx}), para los compuestos:

N-[4-(1-metil-2-[[metiletil]sufonil]amino}etil)fenil](2,4-difluorofenil)carboxamida.

N-[4-((1R)-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida

Tabla 2. Parámetros Farmacocinéticos Obtenidos en las Ratas Después de la Administración Oral de una Dosis de 30 mg/kg

	Compuesto A²	Compuesto B³
AUC (ng·hr/mL)	1 442 ± 227	5 596 ± 14
C _{máx} (ng/mL)	473	1491
t _{máx}	0,5	0,5

¹n = 3

²A= N-[4-(1-metil-2-[[metiletil]sufonil]amino}etil)fenil](2,4-difluorofenil)carboxamida.

³B= N-[4-((1R)-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de fórmula Ia 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, sílicato 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. 150 microgramos hasta aprox. 150 mg de ingrediente activo, preferiblemente entre aprox. 150 microgramos - 30 mg de ingrediente activo, pero mejor aún entre aprox. 150 microgramos y 1 mg 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 N-[4-(1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)-carboxamida. 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 práctica 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 producir cápsulas que contienen 0,15 mg, 1 mg, 5 mg, y 30 mg de N-[4-((1R)-1-metil-2-{{(metiletil)sulfonyl}amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida:

Componente	mg/cápsula	mg/cápsula	mg/cápsula	mg/cápsula
N-[4-((1R)-1-metil-2-{{(metiletil)sulfonyl}amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida	0,15	1	5	30
Lactosa	242,975	242,125	238,125	213,125
Povidona	2,5	2,5	2,5	2,5
Polisorbato 80	2,5	2,5	2,5	2,5
Estearato de magnesio	1,875	1,875	1,875	1,875
Total	250	250	250	250

Se mezcla la N-[4-((1R)-1-metil-2-{{(metiletil)sulfonyl}amino}etil)fenil](3,5-difluorofenil)carboxamida con lactosa, para luego granular en húmedo usando la povidona y el polisorbato 80. La granulación en húmedo es seguida por la disminución del tamaño de partícula y un secado. La granulación en seco es seguida por una operación de molienda y posterior mezcla con estearato de magnesio. Esta formulación final luego se llena en cápsulas de gelatina dura.

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.

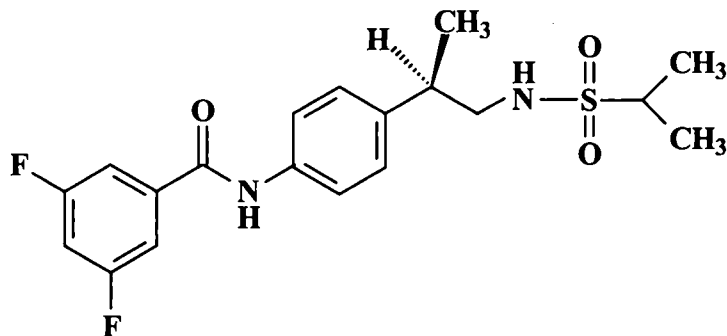
El término "tratamiento" (ó "tratar ") tal como se usa en el presente documento, incluye su significado generalmente aceptado el cual abarca los conceptos de prohibir, prevenir, restringir, desaceleración, supresión, o reversión de la progresión de un síntoma resultante. Así, los métodos de la presente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

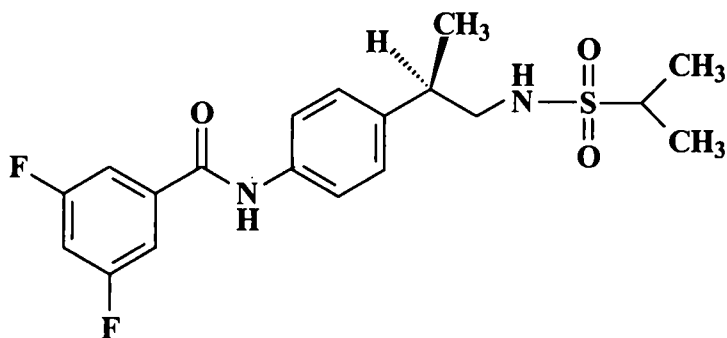
Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula:

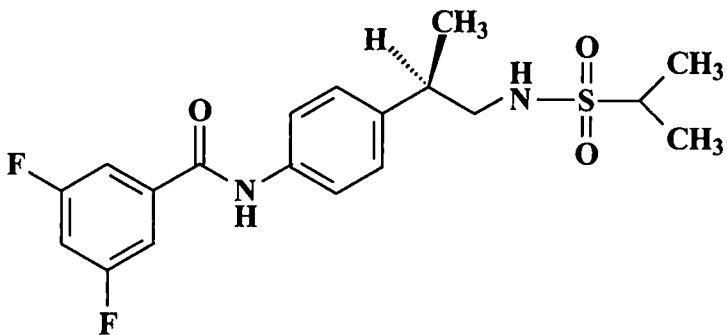


ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

2. Un compuesto de fórmula:

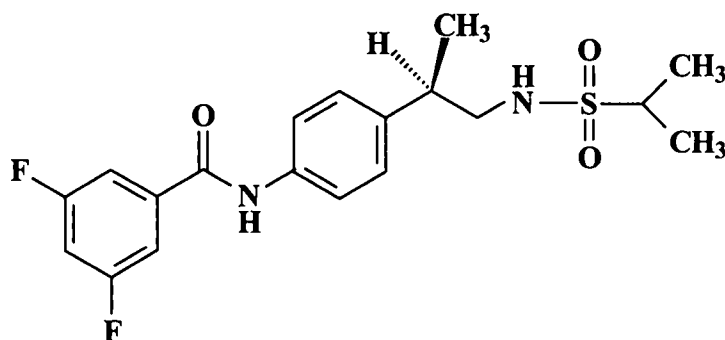


3. Una composición que comprende un compuesto de fórmula:



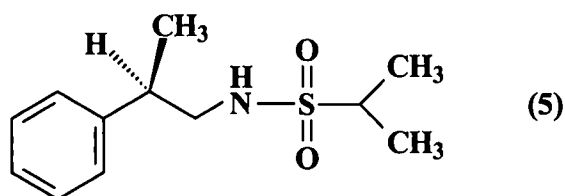
ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en combinación con un vehículo portador, diluyente ó excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ia:



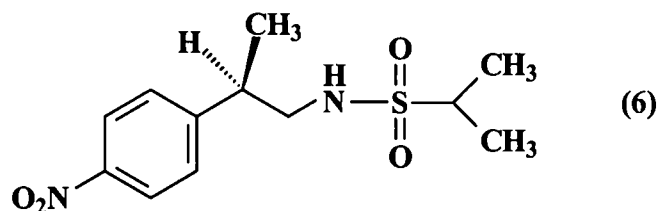
Fórmula Ia

proceso el cual comprende, la nitración de una sulfonamida (5):



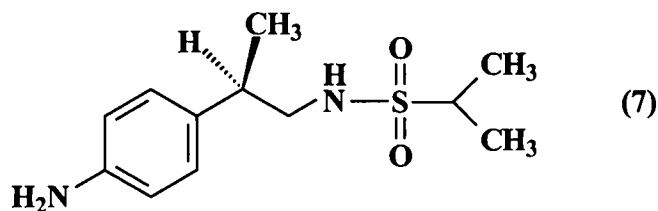
(5)

a fin de obtener un derivado p-nitro (6):



(6)

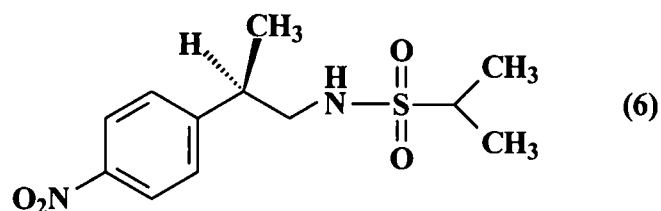
hidrogenación del derivado p-nitro (6) para producir un derivado p-amino (7):



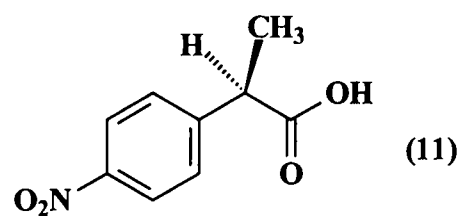
(7)

tratamiento del derivado p-amino (7) con un ácido apropiado, y luego tratar con una base apropiada, y finalmente el tratamiento con cloruro de 3,5-difluorobenzilo.

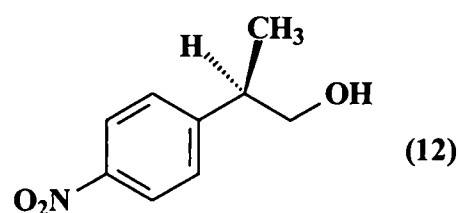
5. Un proceso para la preparación de la sulfonamida (6):



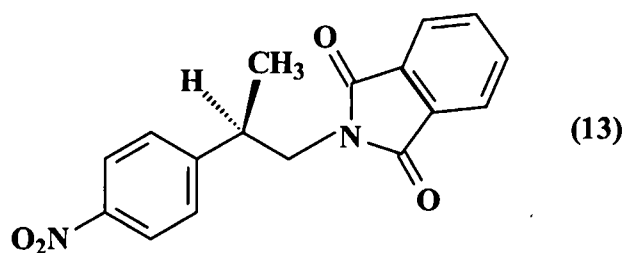
el cual comprende, la reducción del ácido (11):



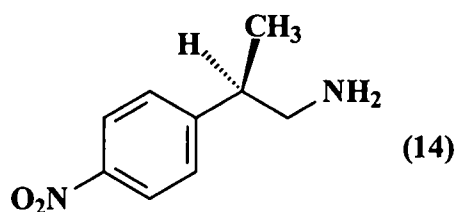
para obtener un alcohol primario (12):



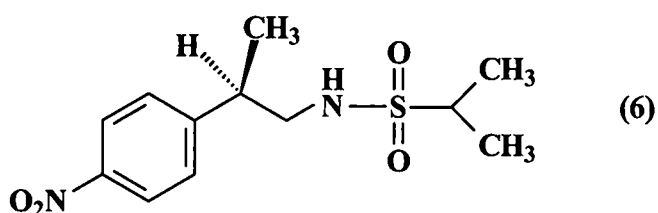
tratamiento del alcohol primario (12) con ftalimida, trifenilfosfina y DEAD para producir el derivado ftalimida(13):



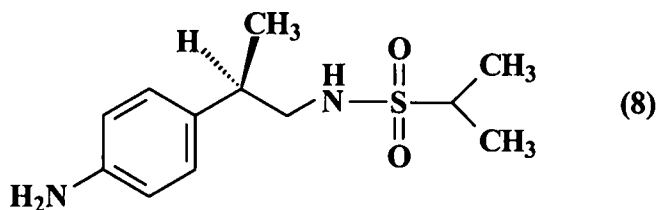
tratamiento del derivado ftalimida(13) con hidrazina para obtener la amina primaria (14);



tratamiento de la amina primaria (14) con $\text{Lg-SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ en donde Lg representa un grupo saliente apropiado, para producir la sulfonamida (6):

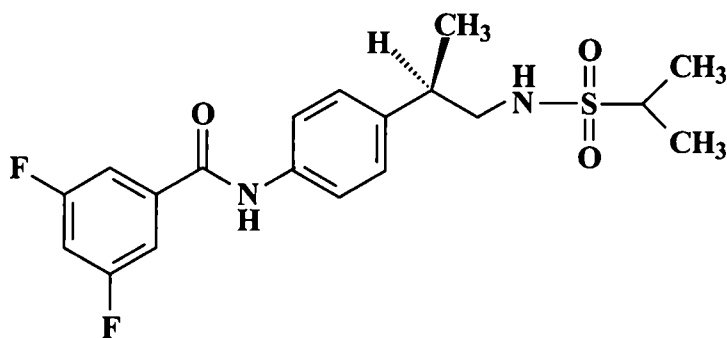


6. Un proceso acorde con la Reivindicación 5, el cual comprende adicionalmente la hidrogenación de la sulfonamida (6) para obtener así la base libre (8):



y el tratamiento de la base libre (8) con cloruro de 3,5-difluorobenzoilo.

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



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 puede usarse para el tratamiento de por lo menos una de las siguientes condiciones patológicas: enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia, la depresión, y los desórdenes cognitivos.

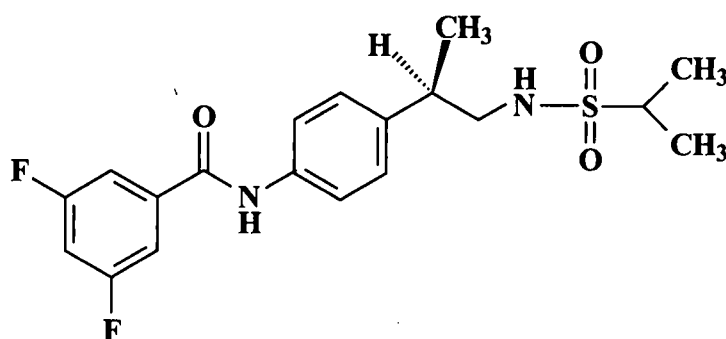
8. Un producto de manufactura acorde con la Reivindicación 7, en donde dicha etiqueta indica que dicho compuesto puede usarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

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

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

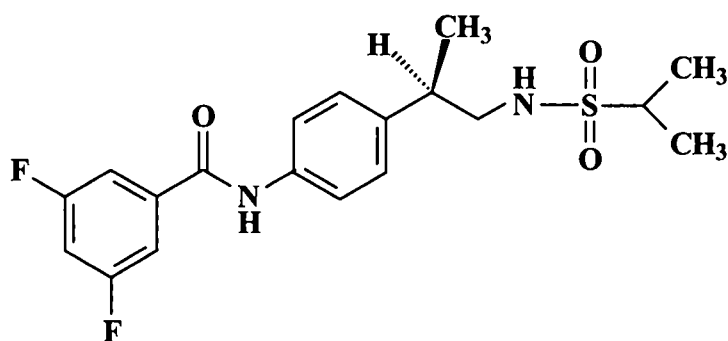
11. Un producto de manufactura acorde con la Reivindicación 7, en donde dicha etiqueta indica que dicho compuesto pueden usarse para el tratamiento de déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

12. Un compuesto de fórmula:



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

13. Un compuesto de fórmula:



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

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

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 ☒ 27
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____