



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121403- -00000-0000

Fecha: 2011-09-19 11:37:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
DERIVADOS DE AMIDA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR Y5 DEL

NEUROPEPTIDO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO _____
VALBY, DINAMARCA

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-121403- -00000-0000 Fecha: 2011-09-19 11:37:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 108	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: 9, Ottilavej, DK-2500 Valby, Dinamarca Domicilio: Valby, Dinamarca		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Bin CHEN 14 Oakmont Terrace, East Windsor, New Jersey 08520, Estados Unidos de América 2. James Ford BURNS 111 Madison Street, Glen Ridge, New Jersey 07028, Estados Unidos de América 3. Dario DOLLER 15 Quarterhorse Crossing,, Sparta, New Jersey 07871, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2010/027892</u> Fecha: <u>19 de marzo de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/108052 A3</u> Fecha: <u>23 de septiembre de 2010</u>			
6 Título (54) <u>DERIVADOS DE AMIDA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR Y5 DEL NEUROPEPTIDO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 413/012</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>20 de marzo de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/161,802</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-0086583Fecha: 05 de septiembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-0086589Fecha: 05 de septiembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-0086667Fecha: 05 de septiembre de 2011

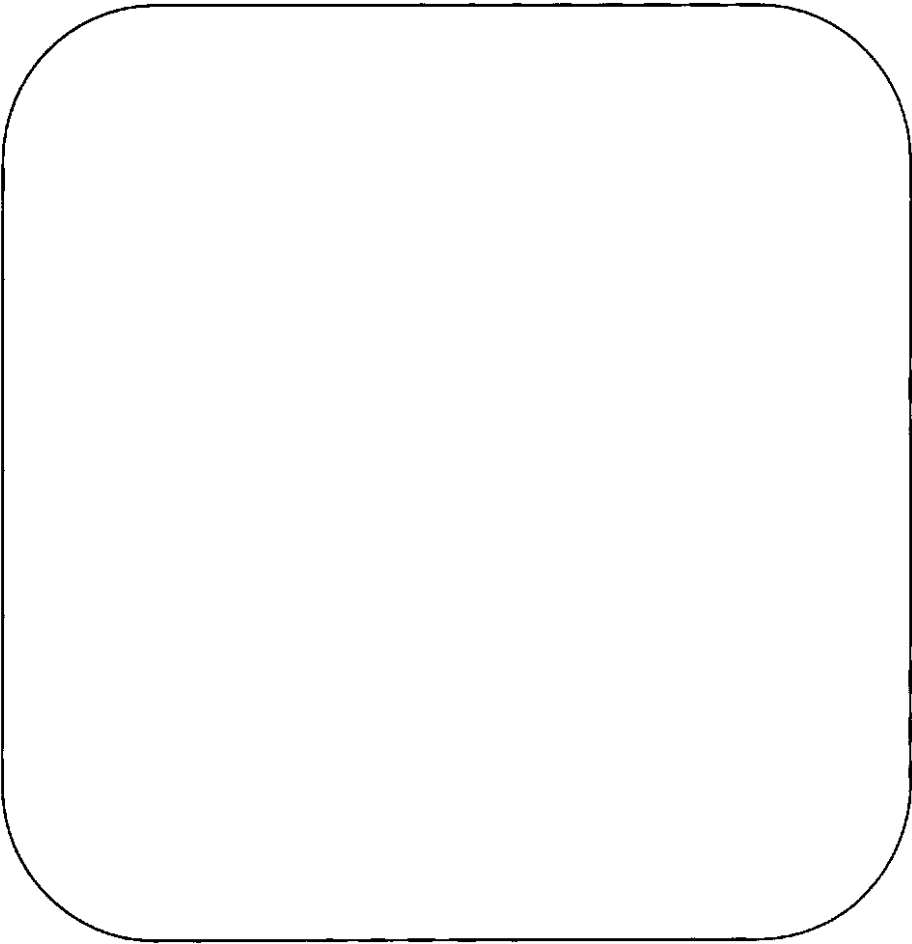
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$405.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **H. LUNDBECK A/S**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/108052 A3.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

rex

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/108052 A3

Descripción:

Páginas 74 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

2455 5
For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

03003

06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequel by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions of observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

11 June 1998

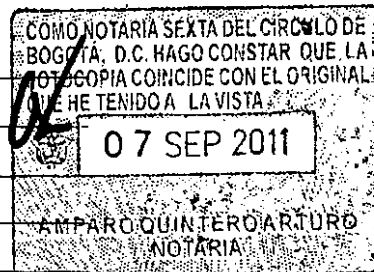
in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen

Patent Department

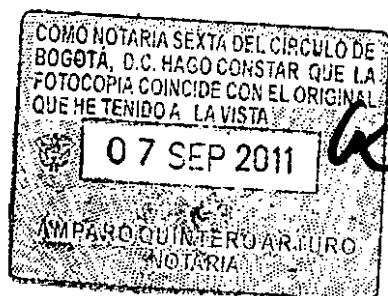


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

6

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

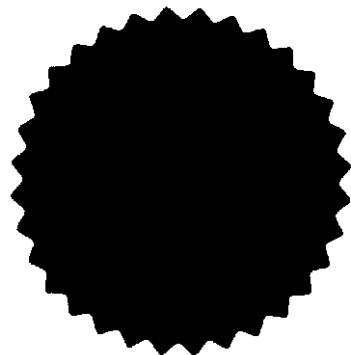
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



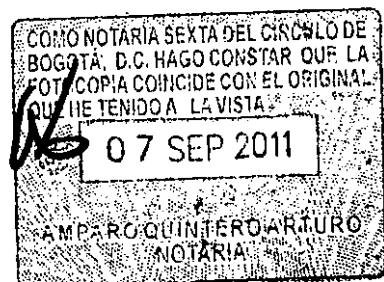
Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Engel Blagaart
INGEN. BLAGAART



Notary public of Co.
Denmark

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 SEP-2011

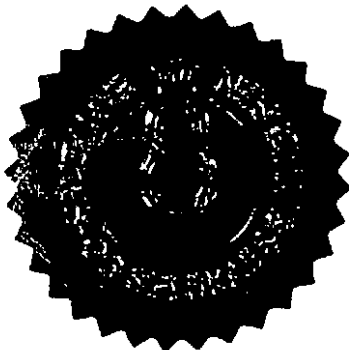
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA



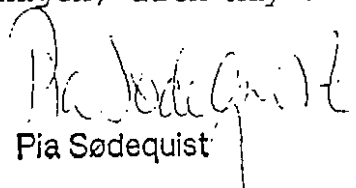
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

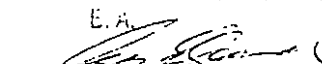

Pia Sødequist

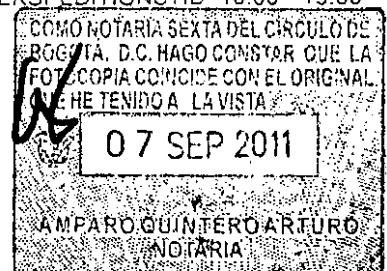
THE TRUE SIGNATURE OF

PIA SØDEQUIST

is confirmed.

18 MAI 1998
FOR THE MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS.


INGER HELGAARD



8

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de cuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

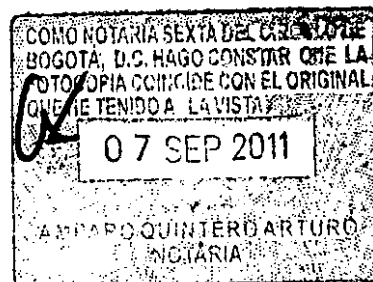
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

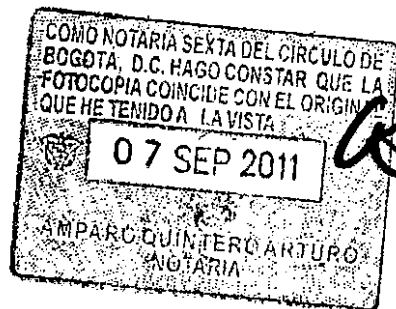
98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

C 51248

Cuba Morales
CUBA MORALES EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS



9

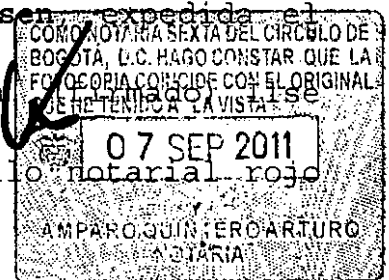
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

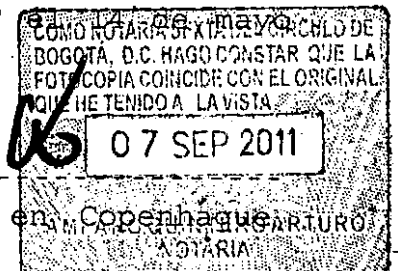
*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.*

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

Nº 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos



consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

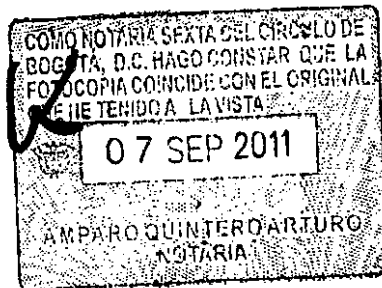
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

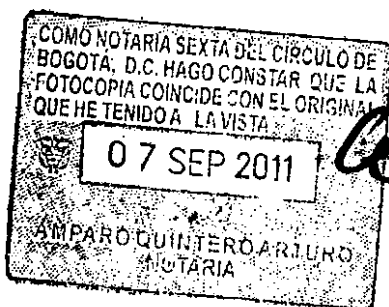
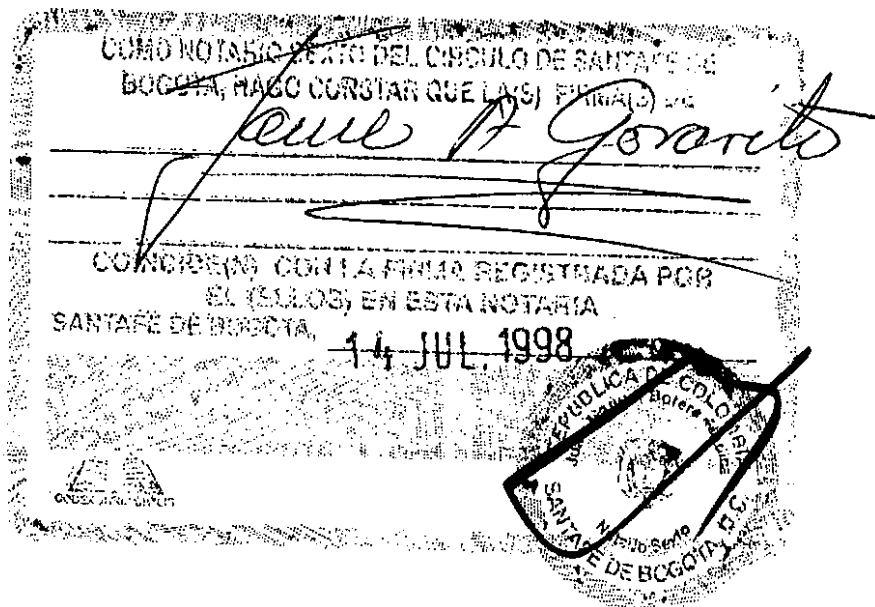
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
HO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUN 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
CUNA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEN LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Ees 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





43-0157544-1A-00
12-07-2010 08:34:1000
-0001041 28X0000012A1

000000

23/01/2011 15:55:00
23/01/2011 15:55:00

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

12
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **H. LUNDBECK A/S**

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

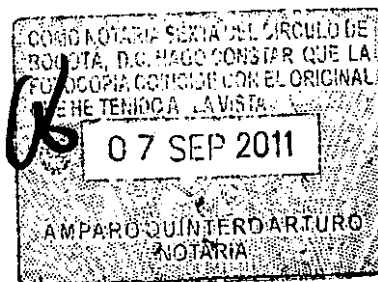
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

Luz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

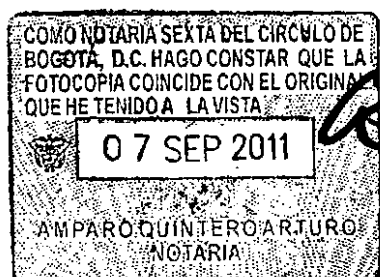
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí **AMPARO QUINTERO ARTURO**,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) **Enilio Fenero**
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Róz
 Quien(ese) exhibió(aron) la(n) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Enilio Fenero
Luz Clemencia Suárez de Róz



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
JILLIAN R CURRY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
JILLIAN R CURRY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF JULY 2011
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A430473
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. P. Sidamon-Eristoff".

Certificate Number: 120926785

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

RE: AMIDE DERIVATIVES AS NEUROPEPTIDE Y5 RECEPTOR LIGANDS

Applicant: H. LUNDBECK A/S
Otteliavej 9
DK-2500
Valby-Copenhagen
DENMARK

Inventors: **Bin CHEN [CN/US]**
14 Oakmont Terrace, East Windsor, NJ 08520, USA

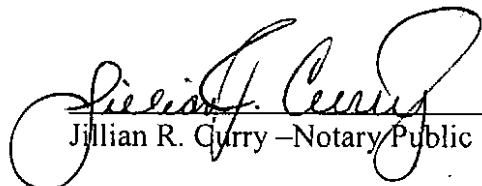
James Ford BURNS [US/US]
11 Madison Street, Glen Ridge, NJ 07028, USA

Dario Doller [US/US]
15 Quarterhorse Crossing, Sparta, NJ 07871, USA

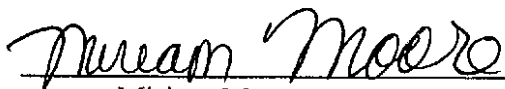
I, **Jillian R. Curry**, a Notary Public, State of New Jersey, hereby certify and state on this **28th** day of **June 2011**, that the attached document is a true copy of the original Assignment in the corresponding US provisional Application No. 61/161,802 filed on 20 March 2009 and corresponding patent applications, entitled:

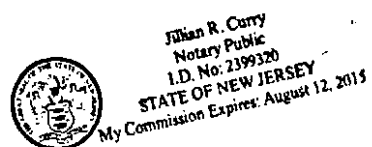
AMIDE DERIVATIVES AS NEUROPEPTIDE Y5 RECEPTOR LIGANDS

Said attached Assignment having been executed by **Bin Chen** on 26-March-2010, **James Ford Burns** on 25-March-2010, and **Dario Doller** on 26-March-2010,


Jillian R. Curry - Notary Public

Witnessed by me this 28th day of **June 2011**.


Miriam Moore



ASSIGNMENT

WHEREAS, we:

Bin Chen a citizen of People's Republic of China
currently residing at 14 Oakmount Terrace, East Windsor, New Jersey 08520, United States, and

James Ford Burns a citizen of United States of America
currently residing at 103 Midland Avenue, Glen Ridge, New Jersey 07028, United States, and,

Dario Doller a citizen of United States of America
currently residing at 15 Quarterhorse Crossing, Sparta, New Jersey 07871, United States, and

hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented certain new and useful improvements in

AMIDE DERIVATIVES AS NEUROPEPTIDE Y5 RECEPTOR LIGANDS

for which was filed U.S. provisional application no. 61/161,802 on March 20, 2009;

WHEREAS, H. Lundbeck A/S, a Danish corporation, having a principal place of business at 9 Ottiliavej, DK-2500, Valby, Denmark, hereinafter referred to as ASSIGNEE, is desirous of obtaining the entire right, title and interest in, to and under the improvements and the application;

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00), and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the ASSIGNORS, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the ASSIGNEE, its respective successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in, to and under the improvements, and the Application and all non-provisional applications, divisions, renewals, continuations, re-examinations and continuations-in-part thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof, and all applications for Letters Patent which may hereafter be filed for the improvements in any country or countries foreign to the United States, and all Letters Patent which may be granted for the improvements in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof; and we hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue all Letters Patent for the improvements to the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY acknowledge that this assignment, being of our entire right, title and interest in and to said improvements, carries with it the right in ASSIGNEE to apply for and obtain from competent authorities in all countries of the world any and all Letters Patent by attorneys and agents of ASSIGNEE's selection and the right to procure the grant of all Letters Patent to ASSIGNEE in its own name as assignee of our entire right, title and interest therein.

AND WE HEREBY covenant that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting the improvements, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, re-examination and reissue applications or corresponding foreign or international patent applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to

aid the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for the improvements in all countries.

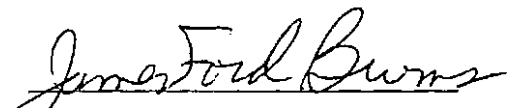
IN TESTIMONY WHEREOF, we have set our hand and seal to this Assignment.

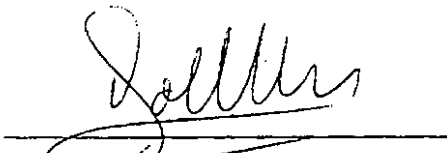
Sworn to before me this 26th day of
March, 2010 *Kim R. Tillman*
Notary Public **KIM R. TILLMAN**
Notary Public of New Jersey
Commission Expires 5/13/2013

Sworn to before me this 25th day of
March, 2010 *Kim R. Tillman*
Notary Public **KIM R. TILLMAN**
Notary Public of New Jersey
Commission Expires 5/13/2013

Sworn to before me this 26th day of
MARCH, 2010 *Kim R. Tillman*
Notary Public **KIM R. TILLMAN**
Notary Public of New Jersey
Commission Expires 5/13/2013


Bin Chen


James Ford Burns


Dario Doller

APOSTILLA
(CONVENCIÓN DE LA HAYA DE OCTUBRE 5, 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
JILLIAN R CURRY
3. QUE ACTÚA EN CALIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
JILLIAN R CURRY, NOTARIO
5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DÍA 5 DE JULIO, 2011
7. POR: Andrew P Sidamon-Eristoff,
Tesorero Del Estado
8. NO. A430473
9. SELLO/TIMBRE
10. FIRMA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 JUL 28 10:01
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Aparece sello
EL GRAN SELLO DEL
ESTADO DE NEW JERSEY
Número certificado: 120926785 Verifique este certificado en
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

(Aparece firma)

CUVA FIRMA APOSTILLADA
DOCUMENTO PUBLICO
AS FIRMADO
71054-CO-PCT
RESPONSABILIDAD
DE FIRMADO

REF.: DERIVADOS DE AMIDA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR Y5 DEL NEUROPÉPTIDO

Solicitante: H. LUNDBECK A/S
Ottiliavej 9
DK-2500
Valby-Copenhagen
DINAMARCA

Inventores: Bin CHEN [CN/US]
14 Oakmont Terrace, East Windsor, NJ 08520, EE.UU

James Ford BURNS [US/US]
11 Madison Street, Glen Ridge, NJ 07028, EE.UU

Dario Doller [US/US]
15 Quarterhorse Crossing, Sparta, NJ 07871, EE.UU

Yo, **Jillian R. Curry**, un Notario Público, Estado de New Jersey, por la presente certifico y declaro el día **28 de junio 2011**, que el documento adjunto es una copia fiel de la Cesión original en la Solicitud provisional EE.UU. correspondiente No.

Sergio Eleuterio Laforza Mendona
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

61/161,802 presentada el 20 de marzo y las solicitudes de patente correspondientes tituladas:

DERIVADOS DE AMIDA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR Y5 DEL NEUROPEPTIDO

Dicha Cesión adjunta se ha legalizado por **Bin Chen** el 26 de marzo de 2010, **James Ford Burns** el 25 de marzo de 2010, y **Dario Doller** el 26 de marzo de 2010,

(Aparece firma)

Jillian R. Curry, Notario Público

(Aparece Sello:

Jillian R. Curry

Notario Público

I.D. No: 2399320

ESTADO DE NEW JERSEY

Mi Comisión Expira: agosto 12, 2015)

En mi presencia el día 28 de **junio 2011**.

(Aparece firma)

Miriam Moore

Expediente No. 71054- US-PSP

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, nosotros:

Bin Chen un ciudadano de la República Popular de China que reside actualmente en 14 Oakmount Terrace, East Windsor, New Jersey 08520, Estados Unidos, y James Ford Burns un ciudadano de Estados Unidos de América que reside actualmente en 103 Midland Avenue, Glen Ridge, New Jersey 07028, Estados Unidos, y Dario Doller un ciudadano de Estados Unidos de América que reside actualmente en 15 Quarterhorse Crossing, Sparta, New Jersey 07871, Estados Unidos, y

denominados en lo sucesivo como CEDENTES, han inventado ciertas nuevas y útiles mejoras en

DERIVADOS DE AMIDA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR Y5 DEL NEUROPEPTIDO

para la cual se presentó la solicitud provisional EE.UU. No. 61/161, 802 en marzo 20, 2009;

CONSIDERANDO QUE, H. Lundbeck A/S, una sociedad Danesa, que tiene un domicilio comercial principal en 9 Ottiliavej, DK-2500, Valby, Dinamarca, aquí en adelante denominada como el CESIONARIO, está deseosa de obtener el derecho completo título e intereses en, para y bajo las mejoras y la solicitud;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00) y a título oneroso, cuyo recibo se reconoce por la presente, nosotros los CEDENTES hemos vendido, cedido, transferido y distribuido y aquellos por la presente venden, ceden, transfieren y distribuyen al CESIONARIO, sus respectivos sucesores, representantes legales y cesionarios el derecho completo, título e interés en, para y bajo las mejoras y la Solicitud y todas las solicitudes no provisionales, divisiones, renovaciones, continuaciones, reexaminaciones y continuaciones en parte de la misma, y todos los Títulos de patente de los Estados Unidos que se puedan otorgar a ésta y todas las republicaciones, y extensiones de la misma, y todas las solicitudes para los Títulos de Patente que puedan en lo sucesivo ser presentadas para las mejoras en cualquier país u países diferentes a los Estados Unidos, y todas las

Sergio Eleuterio Latorre Mendonza
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

extensiones, renovaciones y republicaciones de la misma; y por la presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, y cualquier Funcionario de cualquier país u otros países diferentes a los Estados Unidos cuyo deber es publicar patentes o solicitudes como se mencionó anteriormente, para publicar todos los Títulos de Patente para las mejoras al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de acuerdo con los términos de este instrumento.

Y NOSOTROS POR LA PRESENTE reconocemos que esta cesión, que es de nuestro derecho completo, título e interés en y para dichas mejoras, lleva el derecho del CESIONARIO a aplicar para y obtener de las autoridades competentes en todos los países del mundo cualquiera y todos los Títulos de Patente por los abogados y agentes de la elección del CESIONARIO y el derecho para procurar el otorgamiento de todos los Títulos de Patente al CESIONARIO en su nombre como cesionario de nuestro derecho completo, título e interés en la misma.

Y NOSOTROS POR LA PRESENTE convenimos que tenemos el derecho total para transferir el interés completo cedido aquí, y que nosotros no hemos legalizado, y no legalizaremos, ningún contrato que entre en conflicto con esta;

Y NOSOTROS POR LA PRESENTE convenimos y acordamos adicionalmente que nosotros comunicaremos al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, cualquier hecho conocido por nosotros con relación a las mejoras, y testificaremos en cualquier proceso legal, firmaremos todos los documentos legales, legalizaremos todas las solicitudes divisionales, de continuación, de reexaminaciones y de republicaciones o solicitudes de patente internacional o extranjeras, haremos todos los juramentos legales, y en general haremos todo lo que sea posible para ayudar al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a obtener y hacer cumplir la protección de patente apropiada para las mejoras en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, nosotros hemos firmado y fijado nuestro sello a esta Cesión.

Jurado ante mí el día <u>26</u> de <u>marzo</u> , 2010	(Aparece firma) KIM R. TILLMAN Notario Público de New Jersey Comisión Expira 5/13/2013	(Aparece firma) Bin Chen
Notario Público		
Jurado ante mí el día <u>25</u> de <u>marzo</u> , 2010	(Aparece firma) KIM R. TILLMAN Notario Público de New Jersey Comisión Expira 5/13/2013	(Aparece firma) James Ford Burns
Notario Público		
Jurado ante mí el día <u>25</u> de <u>marzo</u> , 2010	(Aparece firma) KIM R. TILLMAN Notario Público de New Jersey Comisión Expira 5/13/2013	(Aparece firma) Dario Dolier
Notario Público		

Jergio Eleuterio Llorente Mendona
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

21

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 September 2010 (23.09.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/108052 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 413/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/027892

(22) International Filing Date:

19 March 2010 (19.03.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/161,802 20 March 2009 (20.03.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; 9 Otiliavej, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHEN, Bin** [CN/US]; 14 Oakmount Terrace, East Windsor, NJ 08520 (US). **BURNS, James, Ford** [US/US]; 103 Midland Avenue, Glen Ridge, NJ 07028 (US). **DOLLER, Dario** [US/US]; 15 Quarterhorse Crossing, Sparta, NJ 07871 (US).

(74) Agent: **LIM, Kitae**; Lundbeck Research USA, Inc., 215 College Road, Paramus, NJ 07652 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
24 February 2011

(54) Title: AMIDE DERIVATIVES AS NEUROPEPTIDE Y5 RECEPTOR LIGANDS

(57) Abstract: Disclosed are a series of neuropeptide Y Y5 receptor ligands, and as such are useful to treat disorders related to mood, stress, ADHD, cognition, stress and dementia.



WO 2010/108052 A3

DERIVADOS DE AMIDA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR Y5 DEL NEUROPEPTIDO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos los cuales son ligandos en el receptor Y5 del neuropéptido Y. Los aspectos separados de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y usos de los compuestos para tratar trastornos relacionados con el estado de ánimo, el estrés, la cognición y la demencia.

ANTECEDENTES

El neuropéptido Y (NPY) es un neuropéptido de 36 aminoácidos expresado en el sistema nervioso periférico y central. Este péptido es un miembro de la familia de polipéptidos pancreáticos, que también incluye al polipéptido pancreático (PP) y al péptido YY (PYY), y los efectos biológicos de NPY son mediados a través de su interacción con receptores que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G.

Actualmente, se han clonado cinco subtipos de receptores de NPY: Y1 (D. Larhammar, et al., J. Biol. Chem., 1992, 267, 10935–10938); Y2 (C. Gerald, et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 26758–26761); Y4 (J. Bard, et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 26762–26765); Y5 (C. Gerald, et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 26758–26761); e y6 (P. Gregor, et al., J. Biol. Chem., 1996, 271, 27776–27781). Todos estos subtipos de receptores se expresan en diversas especies excepto por el subtipo y6, el cual se ha demostrado que es expresado en ratón y conejo pero no en rata y primate. Se ha propuesto un subtipo Y3 basado en datos

farmacológicos. Sin embargo, el subtipo Y3 aun debe ser clonado y su existencia aun no ha sido totalmente establecida.

El NPY ejerce numerosos efectos fisiológicos. Sobre la base de estudios en animales, es evidente que existe una relación de contribución entre NPY y sus receptores con trastornos tales como la depresión, la ansiedad y la obesidad. Por ejemplo, se muestra que la expresión de NPY es sensible al estado energético mientras que la administración de NPY reduce el gasto de energía. Otra capacidad significativa de NPY consiste en estimular intensamente la alimentación (S. Kalra, et al., *Endocr. Rev.*, 1999, 20, 68–100). El receptor Y5 de NPY también ha demostrado ser un subtipo de receptor responsable de la ingesta de alimento inducida por NPY (C. Gerald, et al., *Nature*, 1996, 382, 168–171).

También se informa que el receptor Y5 de NPY interviene en los efectos sobre SNC con relación al estrés y trastornos neuroendocrinos (M. Walker, et al. *JPET*, 2009, 328, 3. págs. 901–911). Lu AA33810, un antagonista del receptor Y5 selectivo, atenúa los aumentos de ACTH y cortisol en plasma provocados por inyección i.c.v. de cPP(1–7), NPY(19–23), Ala³¹, Aib³², Gln³⁴]. En ratas Sprague Dawley sometidas a la prueba de interacción social, Lu AA33810 (3–30 mg/kg, p.o.) produce efectos del tipo ansiolíticos después del tratamiento agudo o crónico. En Estirpe de ratas Flinders Sensitivas (Flinders Sensitive Line), la dosificación crónica de Lu AA33810 (10 mg/kg/día, i.p.) produce efectos del tipo ansiolíticos en la prueba de interacción social, más efectos del tipo antidepresivos en la prueba de nado forzado. En ratas Wistar expuestas a estrés leve crónico, la dosificación crónica de Lu AA33810 (3, 10 mg/kg/día, i.p.) produce una actividad del tipo antidepresiva, es decir, la normalización de la disminución inducida por estrés en el consumo de sacarosa.

La Publicación de PCT No. WO 03/51397 reivindica el uso de antagonistas del receptor Y5 de NPY en el tratamiento de demencias así como también en el tratamiento de trastornos de deterioro cognitivo tales como el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS). Esta solicitud describe adicionalmente el uso de antagonistas del receptor Y5 de NPY para tratar los aspectos positivos y negativos de la esquizofrenia, el autismo, ADHD y la enfermedad de Alzheimer. El antagonista del receptor Y5 de NPY, MK-0557, está siendo actualmente probado en ensayos clínicos para el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia.

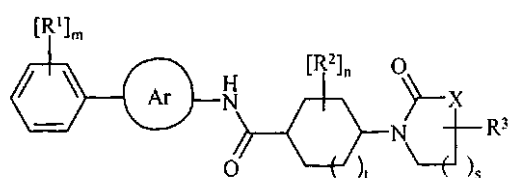
Si bien los pacientes que sufren de estos trastornos tienen opciones de tratamiento disponibles, muchas de estas opciones carecen de la eficacia deseada y son acompañados por efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, los SSRIs han sido un gran avance para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo; sin embargo, muchos pacientes no responden completamente a los tratamientos. Por lo tanto, subsiste la necesidad de brindar terapias novedosas para el tratamiento de dichos trastornos.

En un intento de identificar nuevas terapias, los inventores han identificado una serie de compuestos novedosos según lo representado por la Fórmula I y han descubierto que los compuestos se unen al receptor Y5 de NPY. Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos novedosos como medicamentos para el tratamiento de trastornos los cuales son modulados por el receptor Y5 de NPY.

25

RESUMEN DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son ligandos en el receptor Y5 de NPY. Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I.



Fórmula I

en donde R¹ es alquilo C₁–C₇, perfluoralquilo C₁–C₇, alcoxi C₁–C₇ o halógeno;

en donde R² es alquilo C₁–C₇;

en donde R³ es H, alquilo C₁–C₇, alcoxi C₁–C₇, $-(CH_2)_uOH$, $-N(R^4)C(O)alquiloC_1-C_7$ o $-N(R^4)C(O) alcoxi C_1-C_7$;

en donde R⁴ es H o alquilo C₁–C₇;

en donde X es $-CH_2-$, $-O-$, $-CH_2O-$, $-NR^5-$ o $-CH_2NR^5-$;

en donde R⁵ es H, alquilo C₁–C₇, fenilo o piridilo, donde el fenilo y el piridilo son opcionalmente sustituidos con alquilo C₁–C₇, perfluoralquilo C₁–C₇, alcoxi C₁–C₇ o halógeno;

en donde Ar es un grupo funcional aromático divalente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, imidazol, pirazol, triazol, oxazol e isoxazol;

en donde cada m y n es independientemente un número entero del 0 al 5 inclusive;

en donde u es 0 o 1; y

en donde cada t y s es independientemente un número entero del 0 al 2 inclusive; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones separadas de la invención, el compuesto se selecciona entre uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental.

Adicionalmente, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de depresión que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Separadamente, la presente invención proporciona adicionalmente un método para tratar a un sujeto que sufre de ansiedad, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de un trastorno cognitivo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

27

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto como se define en la Fórmula I para la fabricación de un medicamento útil para tratar la depresión. La presente invención se refiere al uso de un compuesto como se define en la Fórmula I para la fabricación de un medicamento útil para tratar la ansiedad. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto como se define en la Fórmula I para la fabricación de un medicamento útil para tratar trastornos cognitivos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Según lo indicado previamente, la presente invención está basada en el descubrimiento de que los compuestos de Fórmula I son ligandos en el receptor Y5 de NPY, y como tales, son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados. Adicionalmente, ciertos aspectos de la invención se explican con mayor detalle más adelante pero esta descripción no tiene el propósito de ser una lista detallada de todas las maneras diferentes en las cuales se puede implementar la invención, o de todas las características que se pueden agregar a la presente invención. Por ende, la siguiente memoria descriptiva tiene el propósito de ilustrar algunas realizaciones de la invención, y no de especificar en forma exhaustiva todas las permutaciones, combinaciones y variaciones de la misma.

Como se utiliza aquí, el término "alquiloC₁-C₇" se refiere a hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene entre uno y siete átomos de carbono inclusive. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, aunque sin limitarse a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo, n-pentilo y n-hexilo. Similarmente, el término "alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada" se refiere a un hidrocarburo saturado que tiene entre uno y cuatro

átomos de carbono inclusive. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, aunque sin limitarse a, metilo, etilo y n-butilo.

Asimismo, el término "alcoxi C₁-C₇" se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena recta o ramificada que tiene entre uno y siete átomos de carbono inclusive con la valencia libre en el oxígeno. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, aunque sin limitarse a, metoxi, etoxi, n-butoxi, t-butoxi y n-heptiloxi.

Como se utiliza aquí, el término "perfluoralquilo C₁-C₇" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene entre uno y siete átomos de carbono inclusive sustituido con uno o más átomos de flúor. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, aunque sin limitarse a, trifluormetilo, pentafluoretilo, 1-fluoretilo, 1,2-difluoretilo y 3,4 difluorheptilo. Similarmente, el término "fluoralquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada" se refiere a un hidrocarburo saturado que tiene entre uno y cuatro átomos de carbono inclusive sustituidos con uno o más átomos de flúor por cada átomo de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza aquí, el término "trastornos del estado de ánimo" incluye trastorno depresivo mayor; trastorno depresivo menor; distimia; ciclotimia; depresión bipolar; y depresión NUD; y obesidad depresiva. Más aún, el "trastorno depresivo mayor" se divide adicionalmente en depresión melancólica y atípica.

Como se utiliza aquí, el término "trastornos de ansiedad" incluye trastorno de pánico; agorafobia; fobia social (trastorno de ansiedad social); trastorno obsesivo compulsivo; y trastorno de ansiedad generalizada.

Como se utiliza aquí, el término "trastornos relacionados con estrés" incluye trastorno por estrés agudo; trastorno de adaptación; trastorno por estrés post traumático; depresión por agotamiento; y por ejemplo estrés post-quirúrgico y condiciones febriles.

Como se utiliza aquí, el término "trastornos del sueño" incluye insomnio primario y trastornos relacionados con alteraciones en los ritmos circadianos.

Como se utiliza aquí, el término "deterioro/ disfunción cognitiva" incluye deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; demencias; autismo; ADHD; y enfermedad de Alzheimer. Más aún, las "demencias" se dividen adicionalmente en demencia senil o demencia por SIDA.

Como se utiliza aquí, el término "dependencia/ abuso de sustancias" incluye adicciones al alcohol; nicotina; y cocaína.

Como se utiliza aquí, el término "trastornos metabólicos" incluye dislipidemia; hiperlipidemia; hiposensibilidad a la insulina; sobrepeso /obesidad; hiperglicemia; síndrome metabólico; y diabetes mellitus.

Como se utiliza aquí, el término "trastornos de dolor crónico" incluye dolor neuropático; dolor neurálgico; migraña; fibromialgia; IBS; síndrome de fatiga crónica; dolor de cabeza del tipo tensión crónica; lumbalgia crónica; dolor miofacial y osteoartritis crónica.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se emplea aquí significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las

manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la severidad de la enfermedad o lesión así como también del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis apropiada puede lograrse utilizando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y analizando diferentes puntos en la matriz, todo esto está dentro del conocimiento común de un médico capacitado.

El término "tratamiento" y "tratar" como se emplean en esta invención significa el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término tiene el propósito de incluir el completo espectro de tratamientos para una afección determinada que está sufriendo un paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retardar el progreso de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o atenuar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como también para prevenir la afección, donde prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el comienzo de los síntomas o complicaciones. No obstante, el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico (curativo) son dos aspectos separados de la invención. El paciente que se va a tratar es un mamífero, en particular un ser humano.

A continuación se proporcionan las realizaciones de la presente invención.

En una realización, Ar es fenilo.

En una realización separada, Ar es piridina o pirimidina.

En una realización, Ar es piridazina, pirazina o triazol.

En una realización, Ar es imidazol, pirazol, oxazol o isoxazol.

En una realización, t es 1 y donde el grupo funcional ciclohexano está en la configuración cis.

En una realización, t es 1 y donde el grupo funcional ciclohexano está en la configuración trans.

En una realización, X es $-\text{CH}_2-$.

En una realización, X es $-\text{O}-$.

En una realización, X es $-\text{CH}_2\text{O}-$.

En una realización, X es $-\text{NR}^5-$ y R^5 es H o alquilo C_1-C_4 .

En una realización, X es $-\text{CH}_2\text{NR}^5-$; y R^5 es H o alquilo C_1-C_4 .

En una realización, R^1 es alcoxi C_1-C_4 o perfluoralquilo C_1-C_4 ; y m es 0, 1 o 2.

En una realización, R^1 es alquilo C_1-C_4 , F o Cl; y m es 0, 1 o 2.

En una realización, n es 0.

En una realización, s es 0 o 1.

En una realización, R^3 es H.

En una realización, R^3 es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o $-(CH_2)_uOH$; y u es 0.

En una realización, R^3 es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o $-(CH_2)_uOH$; y u es 1.

En una realización, R^3 es $-N(R^4)C(O)$ alquilo C_1-C_4 , o $-N(R^4)C(O)$ alcoxi C_1-C_4 ; y donde R^4 es H o alquilo C_1-C_4 .

En otra realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste de [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido 4-(2-Oxo-azetidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-piperidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3-cloro-5-metil-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-

ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico ; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(2-Oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico ; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Metil-2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(2-fluoro-fenil)-1H-

pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; y [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]- amida del ácido cis- 4-(2-oxo-pirrolidini-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)- pirimidin-2-il]- amida del ácido cis-4-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico y [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il] -amida del ácido cis-4-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico.

En una realización separada, el compuesto se selecciona entre uno de los compuestos descritos en la Sección Experimental.

Sales Farmacéuticamente Aceptables

La presente invención también comprende sales de los presentes compuestos, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también ácidos orgánicos.

Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoracético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico,

etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, teofilina-acéticos, así como también las 8-haloteofilinas (por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares). Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en S. M. Berge, et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 2.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

Se pueden resolver las formas racémicas en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo mediante tratamiento con una base. Se puede lograr la separación de dichas sales diastereoméricas, por ejemplo, mediante cristalización fraccional. Los ácidos ópticamente activos adecuados para este propósito pueden incluir, aunque sin limitarse a los ácidos d- o l- tartáricos, mandélicos o canforsulfónicos. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas está basado en cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también pueden ser resueltos mediante la formación y separación cromatográfica de derivados diastereoméricos a partir de reactivos de derivación quirales, tales como, reactivos alquilantes o acilantes quirales, seguido por disociación del auxiliar quiral. Se puede aplicar cualquiera de los métodos antes mencionados ya sea para resolver las antípodas ópticas de los compuestos de la invención per se o para resolver las antípodas ópticas de compuestos

intermedios sintéticos, los cuales luego pueden ser convertidos mediante métodos descritos aquí en los productos finales ópticamente resueltos los cuales son los compuestos de la invención.

Se pueden emplear métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen aquellos descritos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, Nueva York, 1981. También se pueden preparar los compuestos ópticamente activos a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis única o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como también con cualesquier otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como aquellas descritas en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para la administración mediante cualquier ruta adecuada tal como las rutas oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluyen bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluyen subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se apreciará que la ruta dependerá de la afección general y de la edad del sujeto que se va a tratar, de la naturaleza de la afección que va a ser tratada y del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen las formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar las composiciones con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de tal manera que proporcionen una liberación controlada del ingrediente activo tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles así como también polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de uso.

Otras formas de administración adecuadas incluyen, aunque sin limitarse a, supositorios, pulverizaciones, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

Las dosificaciones orales típicas oscilan entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas también oscilan entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas oscilan además entre aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales se administran generalmente en una o más dosis, típicamente, una a tres dosis por día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante que va a ser tratada y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones también se pueden presentar en una forma unitaria de dosificación mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para propósitos ilustrativos, una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral puede contener entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 200 mg.

Para las rutas parenterales tales como la ruta intravenosa, intratecal, intramuscular y administración similar, las dosis típicas son en el orden la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención, el compuesto utilizado en el proceso anteriormente mencionado es uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental.

Los compuestos de esta invención se utilizan de manera general como una sustancia libre o como su sal farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de Fórmula I contiene una base libre, dichas sales se preparan en forma convencional mediante tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de Fórmula I con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se describieron anteriormente.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de los compuestos de la Fórmula I en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Tales soluciones acuosas deberían ser reguladas adecuadamente, en caso necesario, y, en primer lugar, el diluyente líquido, se debe volver isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de Fórmula I se pueden incorporar fácilmente en medios acuosos estériles conocidos utilizando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de relleno sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa,

ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, aunque sin limitarse a, jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno y agua. Similarmente, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o en mezcla con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas al combinar los compuestos de la Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable se administran después fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las rutas de administración descritas. Las formulaciones también se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Adicionalmente, las formulaciones oralmente disponibles pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida aceite en agua o agua en aceite.

Si se emplea un portador sólido para la administración oral, la preparación se puede comprimir, colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o píldora o puede estar en la forma de un pastilla para chupar o tableta. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero oscilará entre aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por dosis unitaria. Si se emplea un portador líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina

blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Usos de los compuestos de Fórmula I

Según lo mencionado con anterioridad, los compuestos de Fórmula I son ligandos en el receptor Y5 de NPY. La presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre de un trastorno del estado de ánimo el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. La presente invención proporciona adicionalmente un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de un trastorno cognitivo el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. Esta invención proporciona además un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de obesidad el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. En una realización de esta invención, el sujeto es un ser humano.

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de esta invención para la fabricación de un medicamento útil para tratar la depresión. Adicionalmente, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de esta invención para la fabricación de un medicamento útil para tratar la ansiedad. La presente invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de esta invención para la fabricación de un medicamento útil para tratar la obesidad.

El vínculo entre NPY y los trastornos del estado de ánimo tales como la depresión y la ansiedad se establece en la bibliografía técnica. Por ejemplo, las ratas sometidas a estrés leve crónico exhiben anhedonia, una característica de la

depresión clínica (P. Willner, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 340, 121–132); también contienen niveles elevados de ARNm de NPY en el hipotálamo acompañado por una reducción en el hipocampo (V. Sergeyev, et al., *Psychopharmacology*, 2005, 178, 115–124). Los cambios conductuales asociados con el estrés leve crónico se revierten mediante una variedad de antidepresivos (P. Willner, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 340, 121–132). En un estudio de terapias antidepresivas, las ratas tratadas con citalopram exhibieron un nivel aumentado de unión al receptor de NPY en el hipocampo sin cambio alguno en la inmunorreactividad del tipo NPY (H. Husum, et al., *Neuropsychopharmacology*, 2001, 2, 183–191); a la inversa, el choque electroconvulsivo produjo un mayor nivel de inmunorreactividad del tipo NPY en el hipocampo sin cambio en la unión al receptor de NPY. Estos descubrimientos sugieren que los niveles anormales de NPY cumplen una función en la enfermedad depresiva, y que los agentes capaces de regular NPY y/o la función del receptor de NPY particularmente en regiones límbicas son útiles para tratar la depresión. Y5 es un receptor de NPY expresado en regiones límbicas (M. Wolak, et al., *J Comp. Neurol.*, 2003, 22, 285–311; y K. Nichol, et al., *J. Neurosci.*, 1999, 19, 10295–10304). Por lo tanto, se prevé que los agentes capaces de regular la función del receptor Y5 son útiles para tratar la depresión.

Los modelos animales de ansiedad también revelan niveles anormales de NPY. En un ejemplo, las ratas separadas de sus madres exhiben un fenotipo ansioso y depresivo a lo largo de la adultez (R. Huot, *Psychopharmacology*, 2001, 158, 366–73); también contienen niveles elevados de inmunorreactividad del tipo NPY en el hipotálamo acompañados por una reducción en el hipocampo y en la corteza cerebral (P. Jimenez–Vasquez, *Brain Res. Dev.*, 2001, 26, 149–152; H. Husum y A. Mathe, *Neuropsychopharmacology*, 2002 27:756–64; y H. Husum et al.,

Neurosci Lett., 2002, 333, 127–130). En un segundo ejemplo, las ratas sometidas a condicionamiento del miedo exhiben un mayor comportamiento del tipo ansiedad; también contienen niveles elevados de NPY en el hipotálamo, amígdalas y nucleus accumbens acompañado por una reducción en la corteza frontal. Los cambios conductuales producidos por el condicionamiento del miedo se pueden revertir mediante tratamiento con fármacos ansiolíticos. En un estudio de condicionamiento del miedo, tanto el comportamiento del tipo ansioso como la expresión alterada de NPY fueron revertidos mediante tratamiento con diazepam (R. Krysiak, et al., Neuropeptides, 2000, 34, 148–57). Estos descubrimientos sugieren además que el NPY cumple una función en la ansiedad, y que los agentes capaces de regular NPY y/o la función del receptor particularmente en regiones límbicas son útiles para tratar la ansiedad. Y5 es un receptor de NPY expresado en regiones límbicas (M. Wolak, et al., J. Comp. Neurol., 2003, 22, 285–311; y K. Nichol, et al., J. Neurosci., 1999, 19, 10295–10304). Por lo tanto, se prevé que los agentes capaces de regular la función del receptor Y5 son útiles para tratar la ansiedad.

Diversos grupos describen el nexo entre el receptor Y5 de NPY y los trastornos del sueño relacionados con las interrupciones del ritmo circadiano. Este nexo está basado en el descubrimiento de que los receptores Y5 de NPY intervienen en una importante respuesta fisiológica en el núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo como respuesta a la aplicación de NPY. Por ejemplo, la WO 99/05911 y la WO 05/30208 describen este vínculo y proponen el uso de ligandos del receptor Y5 de NPY para tratar trastornos del sueño. Por consiguiente, se espera que los compuestos de Fórmula I se puedan emplear para tratar trastornos del sueño, los cuales incluyen insomnio primario, y trastornos relacionados con alteraciones en los ritmos circadianos.

La industria farmacéutica también está apuntando hacia antagonistas del receptor Y5 de NPY como potenciales terapias para el tratamiento de trastornos de deterioro/ disfunción cognitivo(a). Por ejemplo, el antagonista del receptor Y5 de NPY, MK-0557, está actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. Respaldando esta indicación, la WO 03/51356 propone que el antagonismo del receptor Y5 de NPY puede ser utilizado para tratar demencias. Por consiguiente, se espera que los compuestos de Fórmula I se pueda utilizar para tratar trastornos de deterioro/ disfunción cognitivo(a) tales como el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS). Los compuestos de la invención se espera que traten los aspectos positivos y negativos de la esquizofrenia; demencias; autismo; ADHD; y la enfermedad de Alzheimer.

La WO 02/28393 describe métodos para reducir la autoadministración de alcohol en un paciente que sufre de alcoholismo que comprende administrar un antagonista del receptor Y5 de NPY. Por consiguiente, se espera que los compuestos de Fórmula I se puedan utilizar para tratar trastornos de dependencia/ abuso de sustancias tales como el alcoholismo así como también las adicciones a la nicotina y a la cocaína.

Adicionalmente, se espera que los compuestos de Fórmula I puedan ser utilizados para tratar trastornos metabólicos tales como dislipidemia; hiperlipidemia; hiposensibilidad a la insulina; hiperglucemia; síndrome metabólico; y diabetes mellitus.

Se han mostrado efectos del tipo analgésicos de NPY en ratas y ratones tanto después de la administración intratecal como de la administración ICV, y después de la infusión directamente en regiones específicas del cerebro. Estos estudios han empleado modelos de dolor "espinal" o modelos "supraespinales". El involucramiento del subtipo del receptor Y5 ha sido vinculado con trastornos de dolor crónico (Woldbye, et al. Brain Research, 2007, 49–55). Por lo tanto, se espera que los compuestos de Fórmula I puedan ser utilizados para tratar trastornos de dolor crónico tales como dolor neuropático; dolor neurálgico; migraña; fibromialgia; IBS; síndrome de fatiga crónica; dolor de cabeza del tipo tensión crónica; lumbalgia crónica; dolor miofacial y osteoartritis crónica.

Adicionalmente, se espera que el tratamiento del deterioro cognitivo y del estado de ánimo en la enfermedad de Parkinson pueda ser un objetivo de indicación para los compuestos de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I también se pueden emplear para tratar trastornos relacionados con la impulsividad y la agresión.

La invención será mejor comprendida a partir de los Detalles Experimentales los cuales aparecen a continuación. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará fácilmente que los métodos específicos y resultados descritos en dicha sección son meramente ilustrativos de la invención según lo descrito en forma más completa en las reivindicaciones que figuran luego de los mismos. Adicionalmente, las variables ilustradas en los Esquemas 1–6 son consistentes con las variables mencionadas en el Resumen de la Invención.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Métodos Generales: Los disolventes anhidros fueron adquiridos de la compañía Aldrich Chemical Company y se emplean de la manera en que fueron recibidos.

Los espectros de RMN se miden en un espectrómetro Bruker Avance 400 y/o 300 MHz (Varian) con CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ o CD_3OD como el disolvente. Las desviaciones químicas (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz, y los patrones de separación se describen de la siguiente manera: s= singulete; d=doblete; t=triplete; q= cuarteto; sept=septeto; br=amplio; m=multiplete; dd=doblete de dobletes; dt=doblete de tripletes; td=triplete de dobletes; dq=doblete de cuarteto.

A menos que se indique lo contrario, los espectros de masas se obtienen utilizando ionización por electropulverización (ESMS, Micromass Platform II o Quattro Micro) o espectrometría de masas Waters ZQ con sistema de HPLC Agilent 1100 con un automuestreador utilizando DAD/UV y sistema de detección Waters ELSD y columna Inertsil ODS-3. Para la determinación de LC-MS, se emplean cuatro métodos: Método A: columna C18, pH neutro, 20 % a 90 % de Acetonitrilo/ H_2O con 0,2% de formiato de amonio; o Método B: columna C18, pH ácido, de 0% a 30% de Acetonitrilo/ H_2O con ácido acético al 0,2%; o Método C: columna C8, pH neutro, del 10% al 90% de Acetonitrilo/ H_2O con formiato de amonio al 0,2%; o Método D: columna C18, pH neutro, de 0% a 30% de Acetonitrilo/ H_2O con formiato de amonio al 0,2%.

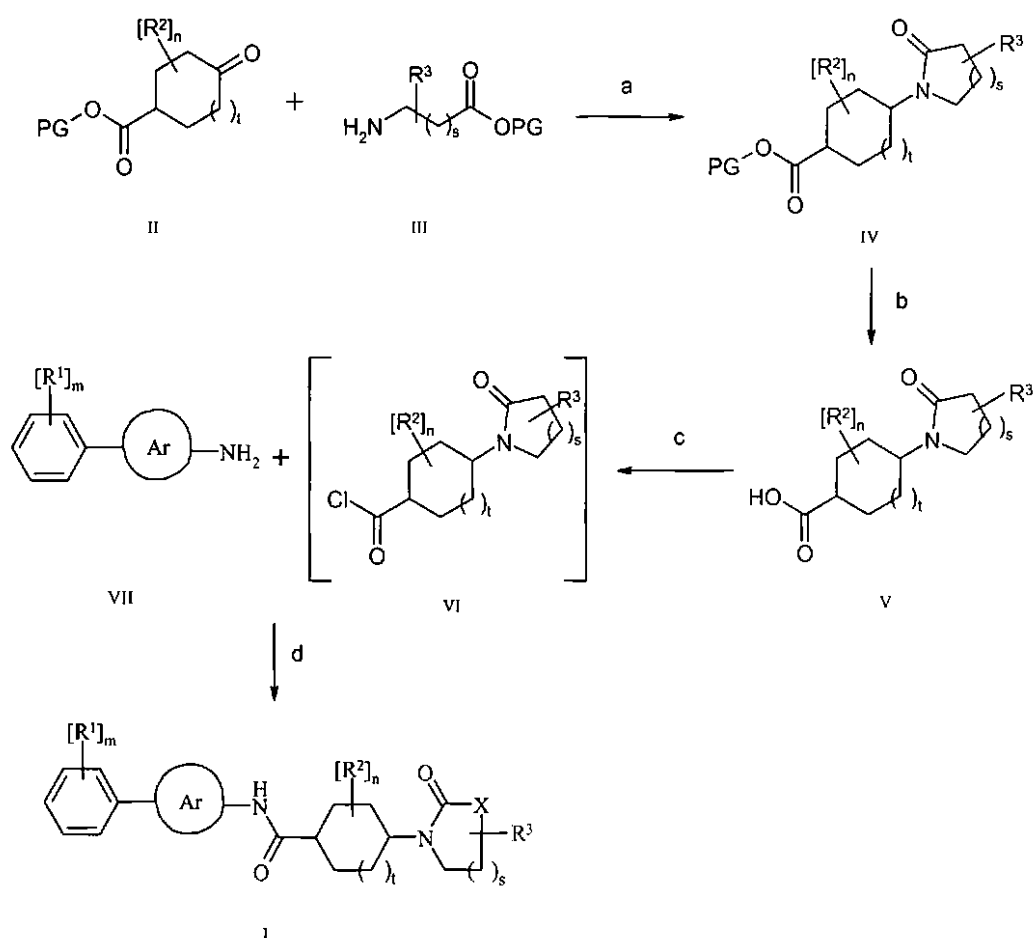
En ciertos casos, los métodos para preparar los compuestos de la invención son descritos en términos generales haciendo referencia a los reactivos representativos tales como bases o disolventes. El reactivo particular identificado es representativo pero no es inclusivo y no limita la invención de ninguna manera.

Se señala que los Esquemas 1-6 describen el uso de grupos protectores selectivos durante la síntesis de los compuestos de la invención. Un experto en la

técnica podrá ser capaz de seleccionar el grupo protector apropiado para una reacción en particular. Adicionalmente, puede ser necesario incorporar estrategias de protección y desprotección para sustituyentes tales como grupos amino, amido, ácido carboxílico e hidroxilo en los métodos sintéticos descritos más abajo para sintetizar los compuestos de Fórmula 1. Los métodos para la protección y desprotección de dichos grupos son bien conocidos en la técnica, y pueden ser encontrados en T. Green, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991, 2^{da} Edición, John Wiley & Sons, Nueva York.

Preparación de los compuestos de Fórmula I

Esquema 1



a. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, Dicloroetano, TA hasta reflujo

b. NaOH , Tetrahidrofurano, Agua, TA hasta aproximadamente 60°C

c. Cloruro de Oxalilo, Dimetilformamida, Dicloroetano, TA

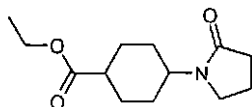
d. Trietilamina, Dicloroetano, TA

Se pueden sintetizar los compuestos de Fórmula I donde X es CH_2 y s es 0–2 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1. Los materiales de partida de las Fórmulas II y III están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior. En resumen, un ceto éster de Fórmula II se combina con un amino éster de Fórmula III en presencia de un agente reductor para proporcionar un éster de lactama de

Fórmula IV el cual se hidroliza adicionalmente para formar un ácido de lactama de Fórmula V. La conversión en un cloruro ácido de Fórmula VI seguido por reacción con una amina de la Fórmula VII proporciona los compuestos de Fórmula I.

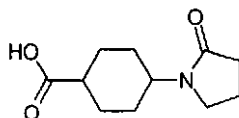
Se sintetizan los compuestos intermedios representativos de acuerdo con el Esquema 1.

El compuesto intermedio de Fórmula IV, donde R_3 es H y s es 1: éster etílico del ácido 4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Se dispersan éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (6,808g, 40,00mmoles) y el clorhidrato del éster metílico del ácido 4-amino-butírico (6,144g, 40,00mmoles) con agitación en 1,2-dicloroetano (125ml). Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (16,96g, 80,00mmoles) en una porción y la reacción se calienta hasta reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con 400ml de acetato de etilo, se transfiere a un embudo separador y se lava con 150 ml de agua seguido por 100 ml de solución de bicarbonato sódico saturado acuoso. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans el cual se utiliza sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,1 (q, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,3 (t, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,30 (t, 2H), 2,15 (d, 2H), 2,05–1,70 (m, 3H), 1,60–1,30 (m, 5H), 1,2 (t, 3H). ESI-MS m/z: 240 ($\text{M}+\text{H}^+$); $t_R = 0,77\text{min}$ (Método A).

El compuesto intermedio de Fórmula V, donde R_3 es H y s es 1: ácido 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Se disuelve el éster etílico del ácido 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico (9,5g, 40,00mmoles) en tetrahidrofurano (200ml) y metanol (100ml). Se agrega una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (50ml, 50,00 mmoles) en una porción y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentra hasta ~50 ml y se extrae con 300ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica hasta pH~1 con ácido clorhídrico acuoso 1M y se extrae 3 veces con 200ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans. Estos se separan mediante HPLC prep dirigida a la masa [Columna: Inertsil C18, 30 x 50 mm, 5 μ m de tamaño de partícula. Gradiente: acetonitrilo en agua, 5–95% en 3 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente poco profundo entre 6–18% de acetonitrilo entre 0,51–2,5 min para separar los isómeros cis y trans. Índice de flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 66 mM de ácido acético.]. isómero cis: 800 mg, 9,5% de rendimiento: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 4,00 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 2,73(s, 1H), 2,43 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,63 (m, 6H). ESI-MS m/z: 212 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 0,68 min (Método D). La estereoquímica cis se asigna en base a la desviación química (4,00ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 el anillo de ciclohexano y en la desviación química (2,73ppm) y separación (s) del protón metino en C-4 del anillo de ciclohexano en el espectro de RMN.

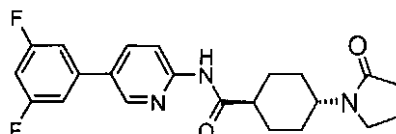
Isómero trans: 1,7g, 20% de rendimiento: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 3,98 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,12 (d, 2H), 2,03 (t, 2H) 1,80 (d, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 2H). ESI-MS m/z: 212 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 0,76 min (Método D). La estereoquímica trans se asigna en base a la desviación química (3,98ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación

química (2,25ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Compuestos de la Invención

Los compuestos de los Ejemplos 1a – 1h se preparan de acuerdo con los procedimientos en el Esquema 1.

Ejemplo 1a [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Se agrega ácido 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico (211mg, 1mmol) a 1,2-dicloroetano (5ml) con agitación. Cloruro de oxalilo (150ul, 1,82 mmoles) seguido por N,N-dimetilformamida (15ul, 0,19 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de cloruro de oxo-(pirrolidin-1-il)-ciclohexancarbonilo resultante se utiliza sin purificación adicional.

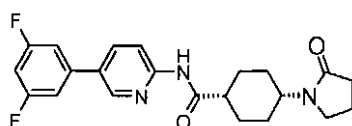
Se disuelven 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina (103mg, 0,50mmoles) y trietilamina (140uL, 1,00mmoles) en diclorometano (10ml). Se agrega cloruro de 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarbonilo (115mg, 0,50mmoles) como una solución en diclorometano (5ml) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 55°C. Luego de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con 20 ml de acetato de etilo, se transfiere a un embudo separador, y se lava con 10 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra al vacío. El producto se aísla mediante HPLC prep dirigida hacia la masa para proporcionar 4 mg, 2% de rendimiento del producto trans en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,00 (dd, 2H), 6,75 (tt, 1H), 3,96 (tt, 1H),

32

3,29 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,19 (tt, 1H), 2,06 (d, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,69 (q, 2H), 1,46 (q, 2H). ESI-MS m/z : 400 ($M+H$)⁺; t_R = 1,17min (Método A). Se asigna la estereoquímica trans en base a la desviación química (3,96ppm) y separación (tt) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

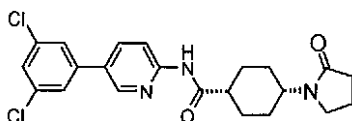
Asimismo, se preparan los siguientes compuestos de manera similar a la del Ejemplo 1a:

Ejemplo 1b [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir de ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (tt, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,73 (br s, 1H), 2,41 (t, 2H), 2,26 (d, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,68 (d, 2H). ESI-MS m/z : 400 ($M+H$)⁺; t_R = 1,22 min (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,07ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,73ppm) y separación (br s) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

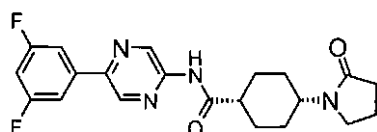
Ejemplo 1c [5-(3,5-Dicloro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir de ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-dicloro-fenil)-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,45–7,35 (3H), 4,04 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,74 (br s, 1H), 2,39 (t, 2H), 2,22 (d, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,63 (d, 2H). ESI-MS m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$); $t_R = 1,49\text{min}$ (Método A).

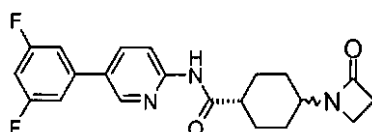
Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,04ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,74ppm) y separación (br s) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Ejemplo 1d [5-(3,5-Difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



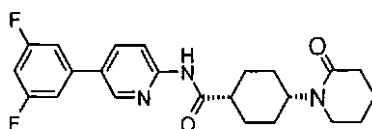
Preparada a partir de ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,88 (t, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,40 (t, 2H), 2,24 (d, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,67 (br s, 2H). ESI-MS m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}^+$); $t_R = 1,20\text{min}$ (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,06ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,75ppm) y separación (s) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Ejemplo 1e [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido 4-(2-oxo-azetidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



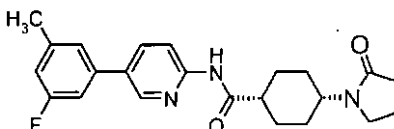
Preparada a partir de ácido 4-(2-oxo-azetidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,06 (dm, 2H), 6,81 (tt, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,69 (br s, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,59 (br s, 1H), 1,80–1,59 (m, 8H). ESI-MS m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,16min (Método A).

Ejemplo 1f [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



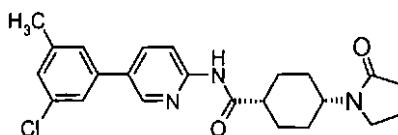
Preparada a partir de ácido cis-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (br s, 1H), 8,45–8,38 (2H), 7,95 (dd, 1H), 7,06 (dm, 2H), 6,84 (tt, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,92–1,76 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,59 (d, 2H). ESI-MS m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,31min (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,59ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,73ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Ejemplo 1g [5-(3-Fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



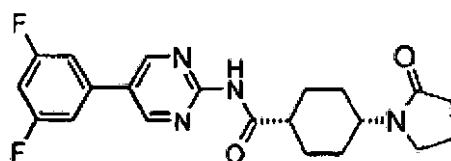
Preparada a partir del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,36 (t, 2H), 2,69 (br s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,63 (m, 2H). ESI-MS m/z : 396 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,32min (Método C). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,03ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,69ppm) y separación (br s) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Ejemplo 1h [5-(3-Cloro-5-metil-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3-cloro-5-metil-fenil)-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,36 (t, 2H), 2,69 (br s, 1H), 2,42-2,34 (5H), 2,23 (d, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 4H), 1,68-1,60 (2H). ESI-MS m/z : 412 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,42min (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,08ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,69ppm) y separación (br s) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

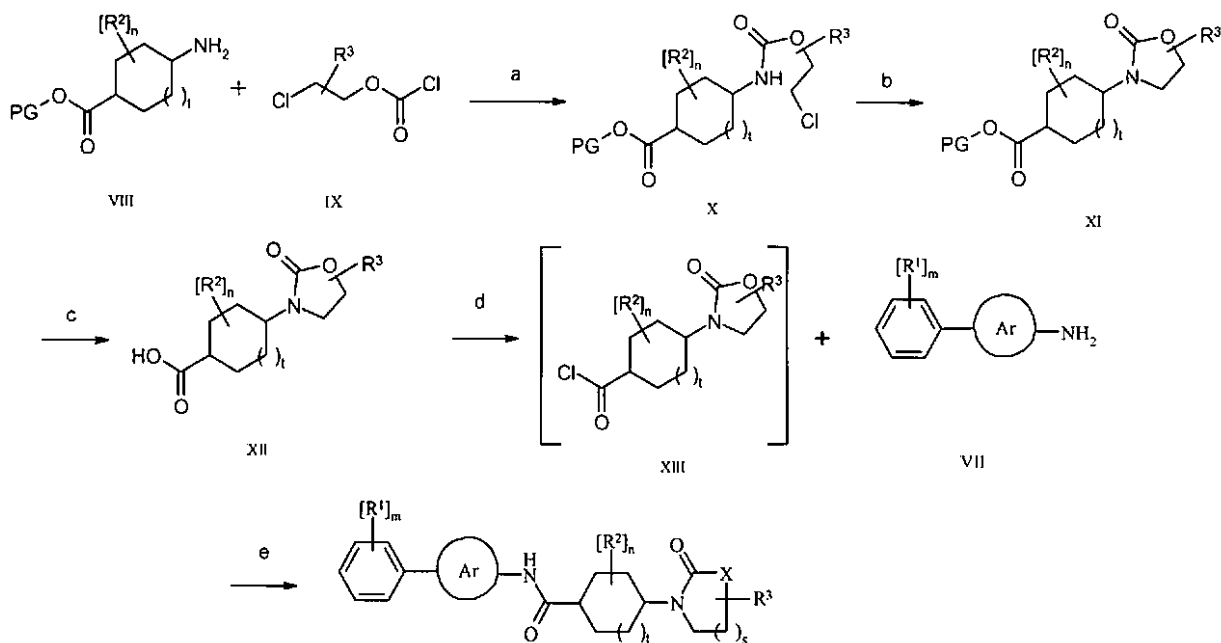
Ejemplo 1i [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido *cis*-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-ilamina. ESI-MS m/z : 401 ($M+H$)⁺; t_R = 0.92min (Método A).

Preparación de los compuestos de Fórmula I

Esquema 2



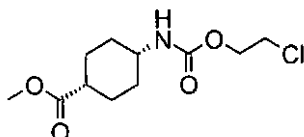
- a. Trietilamina, Diclorometano, 0°C hasta TA
- b. Carbonato Potásico, Acetonitrilo, TA hasta aproximadamente 70°C
- c. Hidróxido Sódico, Metanol, Agua, TA
- d. Cloruro de Tionilo, Diclorometano, 0°C hasta TA
- e. Diisopropiletilamina, Dicloroetano, 0°C hasta aproximadamente 60°C

Los compuestos de Fórmula I, donde X es O y s es 1, se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2. Los materiales de partida de las Fórmulas VIII y IX están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior. En resumen, un amino éster de Fórmula VIII se combina con un cloroformiato de cloroalquilo de Fórmula IX para proporcionar un carbamato de cloroalquilo de Fórmula X el cual se trata adicionalmente con una base para formar un ácido de éster de

oxazolidinona de Fórmula XI. La hidrólisis a un ácido de Fórmula XII seguido por conversión a un cloruro ácido de Fórmula XIII seguido por reacción con una amina de Fórmula VII proporciona los compuestos de Fórmula I.

Se sintetizan los compuestos intermedios representativos de acuerdo con el Esquema 2.

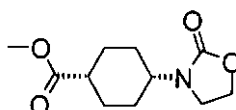
El compuesto intermedio de Fórmula X, donde R_3 es H: éster metílico del ácido cis-4-(2-cloro-etoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico



A una solución de éster metílico del ácido cis-4-amino-ciclohexancarboxílico •HCl (1,93 g, 9,99 mmol) (Journal of Fluorine Chemistry, 1996, 80, 35–40) en cloruro de metileno (20mL) se agrega trietilamina (4,2mL, 30,1mmol), seguido por la adición en forma de gota de una solución de cloroformiato de 2-cloroetilo (1,57g, 11,0mmol) en cloruro de metileno (5mL) a 0°C. La mezcla se agita a ta. durante 3h. La reacción se apaga mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (10ml). Luego de agitación durante 0,5h, la mezcla de reacción se transfiere a un embudo separador. La capa orgánica se separa, se lava con solución salina, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto (2,60g, rendimiento = 98%) el cual se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,83 (br s, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,73–3,60 (m, 6H), 2,49 (m, 1H), 1,92–1,50 (m, 8H). ESI-MS m/z: 264,0 ($M+H$) $^+$; t_R = 0,94min (Método A).

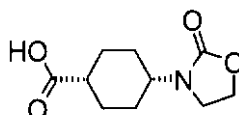
El compuesto intermedio de Fórmula XI, donde R_3 es H: éster metílico del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico

59



A una solución del éster metílico del ácido cis-4-(2-cloro-etoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico (10,0g, 37,9mmol) en acetonitrilo (200mL) se agrega carbonato potásico (10,5g, 76,0mmol). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a 70°C durante 24h. Después de enfriamiento hasta t.a., la mezcla de reacción se filtra y concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de 4/6 acetato de etilo /hexanos a 100% de acetato de etilo) para proporcionar éster metílico del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico (5,66 g; Rendimiento = 65,7%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,30 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,75–1,50 (m, 6H). ESI-MS m/z : 227,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 0,58min (Método A).

El compuesto Intermedio de Fórmula XII, donde R_3 es H: ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico



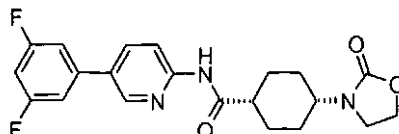
A una solución del éster metílico del ácido 4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico (3,36g, 14,8mmol) en metanol (50mL) se le agrega una solución de hidróxido sódico (1,25g, 31,3mmol) en agua (15mL). La mezcla se agita a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 8,0 mL de agua y el pH se ajusta hasta ~4 mediante la adición de HCl 12N. La mezcla se extrae con cloruro de metileno (5x10mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y concentran al vacío para proporcionar el producto en bruto (3,0g, 95%) el cual se utiliza sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10,80 (br s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,72 (m,

1H), 3,53 (t, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,77–1,61 (m, 6H). ESI-MS m/z: 213,9 (M+H)⁺. t_R = 0,97min (Método B).

Compuestos de la Invención

Los compuestos de los Ejemplos 2a – 2d se preparan de acuerdo con los procedimientos en el Esquema 2.

Ejemplo 2a [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico

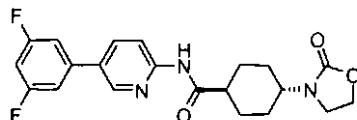


A una solución de ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico (3,40g, 15,9mmol) en cloruro de metileno (50mL) se le agrega cloruro de tionilo (2,50mL, 34,3mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3h. Los volátiles se eliminan al vacío para proporcionar el compuesto intermedio cloruro ácido. Se agrega 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina (2,20g, 10,7mmol) al cloruro ácido. Se agrega 1,2-dicloroetano (70mL), seguido por N,N-diisopropiletilamina (5,00mL, 28,7mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lava con una pequeña cantidad de acetato de etilo. LC/MS muestra que era un producto puro (1,50g). El filtrado orgánico combinado se transfiere a un embudo separador y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado seguido por solución salina, se seca sobre MgSO₄ y concentra al vacío. El sólido marrón resultante se recrystaliza a partir de DCM/EtOAc para proporcionar otros 1,42g de producto. El licor madre se concentra y purifica mediante MPLC utilizando un gradiente de disolvente de 30% de acetato de etilo/ 70% de hexanos hasta 100% de acetato de etilo para proporcionar otros 0,37 g del producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H),

8,06 (br s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,95–1,75 (m, 6H). ESI-MS m/z : 401,9 ($M+H$)⁺; t_R = 1,20min (Método A).

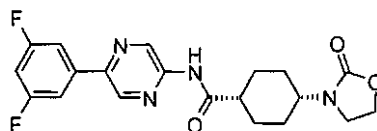
Asimismo, los siguientes compuestos se preparan de manera análoga a la del Ejemplo 2a:

Ejemplo 2b [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico



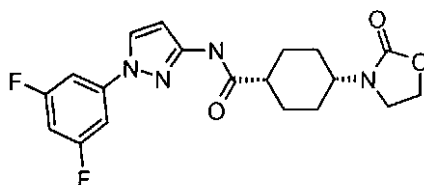
Preparada a partir del ácido trans-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (br s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,52 (m, 4H). ESI-MS m/z : 402,0 ($M+H$)⁺; t_R = 1,17min (Método A).

Ejemplo 2c [5-(3,5-Difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico



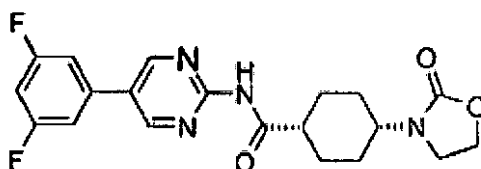
Preparada a partir del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,60 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,95–1,76 (m, 6H). ESI-MS m/z : 403,0 ($M+H$)⁺; t_R = 1,18min (Método A).

Ejemplo 2d [1-(3,5-Difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(3,5-difluorofenil)-pirazol-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (br s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,94–1,77 (m, 6H). ESI-MS m/z : 390,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,05min (Método A).

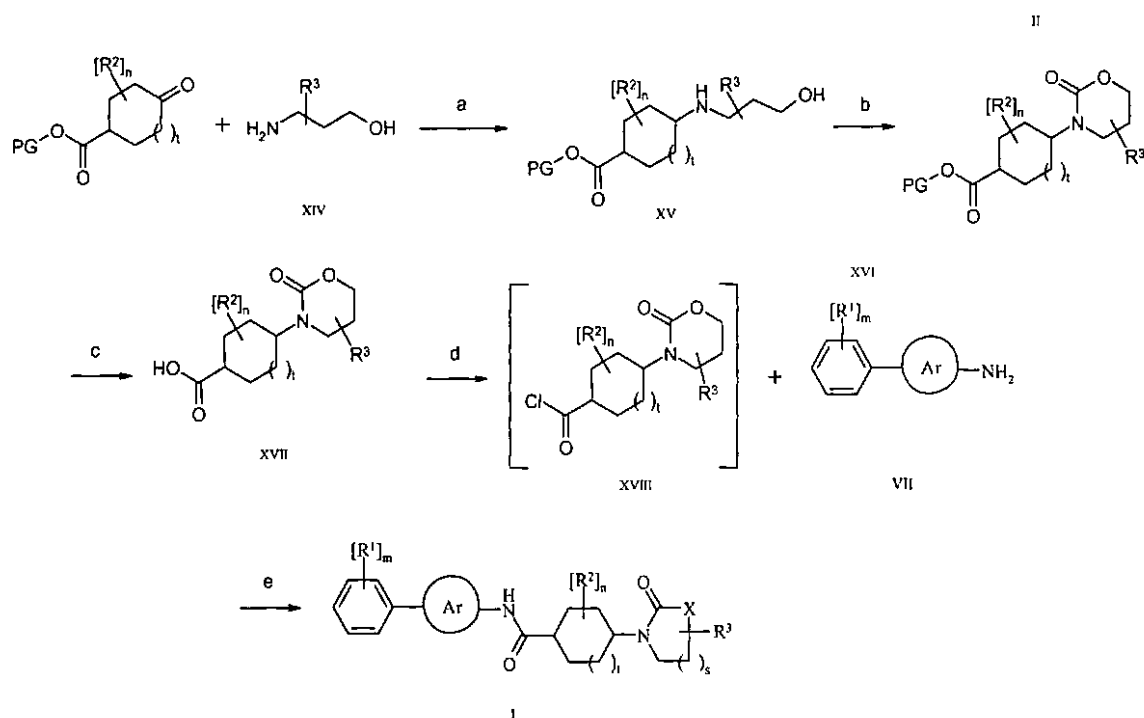
Ejemplo 2e [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]- amida del ácido cis-4- (2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluorofenil)- pirimidin-2-ilamina. ESI-MS m/z : 402.9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 0.89min (Método A).

Preparación de los compuestos de Fórmula I

Esquema 3

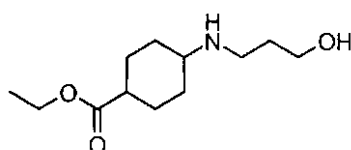


- Borohidruro Sódico, Etanol, TA
- N,N-Carbonildiimidazol, Dimetilaminopiridina, Cloroformo, TA hasta reflujo
- Hidróxido Sódico, Metanol, Agua, TA
- Cloruro de Tionilo, Diclorometano, 0°C hasta TA
- Tetrahidrofurano, TA hasta reflujo

Los compuestos de Fórmula I, donde X es O y s es 2, se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3. Los materiales de partida de las Fórmulas II y XIV están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior. En resumen, un amino éster de Fórmula II se combina con un amino alcohol de Fórmula XIV en presencia de un agente reductor para proporcionar un amino alcohol de Fórmula XV el cual se trata adicionalmente con N,N-carbonildiimidazol para formar un éster de carbamato cíclico de Fórmula XVI. La hidrólisis a un ácido de Fórmula XVII seguido por conversión a un cloruro ácido de Fórmula XIII seguido por reacción con una amina de Fórmula VII proporciona los compuestos de Fórmula I.

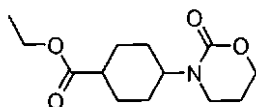
Se sintetizan los compuestos intermedios representativos de acuerdo con el Esquema 3.

El compuesto intermedio de Fórmula XV, donde R_3 es H: éster etílico del ácido 4-(3-hidroxi-propilamino)-ciclohexancarboxílico



A una solución del éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (3,85g, 22,6mmol) en etanol (50mL) se agrega 3-amino-1-propanol (1,78g, 23,8mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 1h. Se agrega tetrahidroborato sódico (1,11g, 29,4mmol) y la mezcla resultante se agita a t.a. durante 1h. La reacción se apaga mediante la adición de 1,10 mL de agua. Se agrega cloruro de metileno (60mL) a la mezcla y el sólido blanco resultante se elimina mediante filtración. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto como una mezcla de isómeros cis y trans que se utiliza sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,14–4,07 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,70–1,00 (m, 17H). ESI-MS m/z: 230,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 0,58min (Método B).

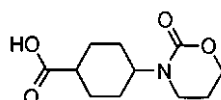
El compuesto Intermedio de Fórmula XVI, donde R_3 es H: éster etílico del ácido 4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico



A una solución de éster etílico del ácido 4-(3-hidroxi-propilamino)-ciclohexancarboxílico (2,82g, 12,3mmol) en cloroformo (60mL) se agrega 4-dimetilaminopiridina (15,0mg, 0,123mmol) y N,N-carbonildiimidazol (2,09g, 12,9mmol). La reacción se agita a t.a. durante 2h, luego se somete a reflujo durante 18h. Después de enfriamiento hasta t.a., la mezcla se transfiere a un

embudo separador y se lava con NH_4Cl saturado y luego con solución salina. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto como una mezcla de isómeros cis y trans que se utiliza sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,25–4,15 (m, 5H), 3,21 (m, 2H), 2,80–1,10 (m, 14H), ESI-MS m/z: 256,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); $t_R=1,65\text{min}$. ESI-MS m/z: 256,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); $t_R = 1,74\text{min}$ (Método B).

El compuesto Intermedio de Fórmula XVII, donde R_3 es H: ácido 4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico



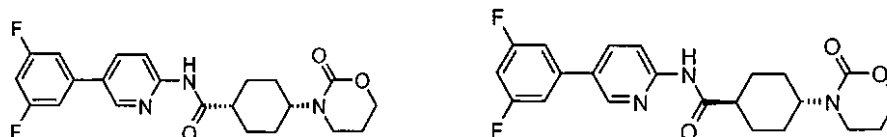
A una solución del éster etílico del ácido 4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico (2,95g, 11,6mmol) en metanol (50mL) se agrega una solución de hidróxido sódico (0,924g, 23,1mmol) en agua (15mL). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante toda la noche. Los disolventes se eliminan al vacío. El residuo se disuelve en 10mL de agua y el pH se ajusta hasta ~4 mediante la adición de HCl 12N. La mezcla se extrae con $\text{CHCl}_3/\text{i-PrOH}=3/1$. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y concentran al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una mezcla de isómeros cis y trans el cual se utiliza sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,50 (br s, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,72–1,10 (m, 11H). ESI-MS m/z: 228,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); $t_R=0,94\text{min}$. ESI-MS m/z: 228,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); $t_R = 1,01\text{min}$ (Método B).

Compuestos de la Invención

Los compuestos de los Ejemplos 3a – 3g se preparan de acuerdo con los procedimientos en el Esquema 3.

Ejemplos 3a y 3b [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico y [5-(3,5-difluoro-fenil)-

piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico



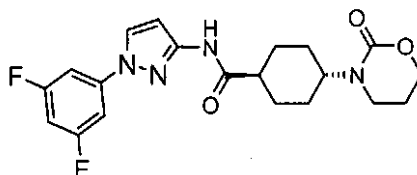
A una solución del ácido 4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico (150mg, 0,66mmol) en cloruro de metileno (10mL) se le agrega cloruro de tionilo (0,10mL, 1,37mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3h. Los volátiles se eliminan al vacío. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano (20mL) y se agrega 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina (136mg, 0,660mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 18h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfiere a un embudo separador y se lava con NaHCO_3 saturado y luego con solución salina. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. La mezcla de producto se purifica mediante MPLC utilizando un gradiente de disolventes desde 30% de acetato de etilo / 70% de hexanos hasta 100% de acetato de etilo para proporcionar los productos deseados. (producto cis 28 mg; Rendimiento =10%.) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,95–1,60 (m, 8H). ESI-MS m/z: 415,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,17min (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,21ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,63ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

(producto trans 25mg, Rendimiento = 9%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,63 (br s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,20 (t, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,97–1,88 (m, 4H), 1,69 (m, 2H),

1,54 (m, 4H). ESI-MS m/z: 415,9 (M+H)⁺; t_R = 1,13 min (Método A). Se asigna la estereoquímica trans en base a la desviación química (3,86ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,47ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

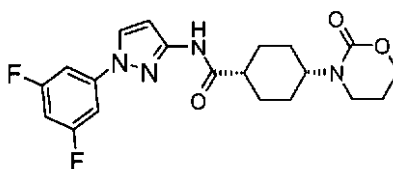
Asimismo, se preparan los siguientes compuestos de manera análoga a aquella de los Ejemplos 3a y 3b:

Ejemplo 3c [1-(3,5-Difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido trans-4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (br s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,31-1,53 (m, 11H). ESI-MS m/z: 404,9 (M+H)⁺; t_R = 1,01min (Método A).

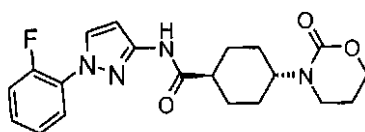
Ejemplo 3d [1-(3,5-Difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir de ácido cis-4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina. ¹H RMN (400

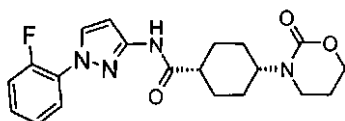
MHz, CDCl_3): δ 7,92 (br s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,04–1,69 (m, 8H). ESI-MS m/z : 404,9 ($M+H$)⁺; t_R = 1,04 min (Método A).

Ejemplo 3e [1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico



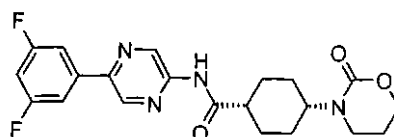
Preparada a partir del ácido trans-4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (br s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,26 (t, 2H), 2,26–1,49 (m, 11H). ESI-MS m/z : 386,9 ($M+H$)⁺; t_R = 0,88min (Método A).

Ejemplo 3f [1-(2-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido cis-4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (br s, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,04–1,66 (m, 8H). ESI-MS m/z : 386,9 ($M+H$)⁺; t_R = 0,93min (Método A).

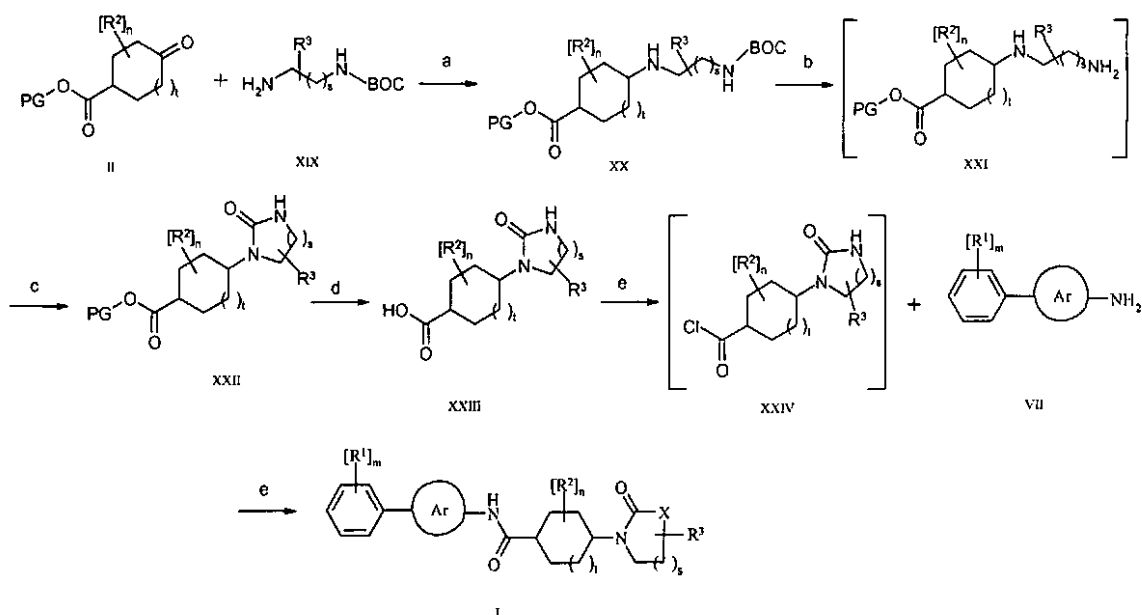
Ejemplo 3g [5-(3,5-Difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido cis-4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,60 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,55(m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,06–1,69 (m, 8H). ESI-MS m/z : 416,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $t_R = 1,19$ min (Método A).

Preparación de los compuestos de Fórmula I

Esquema 4



a. Triacetoxiborohidruro Sódico, Diclorometano, TA

b. HCl, Dioxano, Diclorometano, TA

b.N,N–Carbonildiimidazol, Trietilamina,

Dimetilaminopiridina, Cloroformo, TA hasta reflujo

c. Hidróxido Sódico, Metanol, Agua, TA

d. Cloruro de Tionilo, Diclorometano, 0°C hasta TA

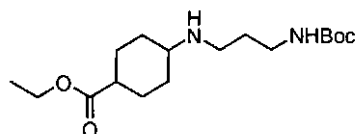
e. Tetrahidrofurano, TA hasta reflujo

Los compuestos de Fórmula I donde X es NH y s es 1 o 2 se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 4. Los materiales de partida de las Fórmulas II y XIX están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos en la técnica previa. En resumen, un ceto éster de Fórmula II se combina con una diamina mono-protegida de Fórmula XIX en la presencia de un agente reductor para proporcionar una diamina mono-protegida de Fórmula XX. Esta se desprotege hasta una diamina de Fórmula XXI la cual se trata adicionalmente con N,N–carbonildiimidazol para formar un éster de urea cíclico de Fórmula XXII. La hidrólisis a un ácido de

Fórmula XXIII seguido por la conversión a un cloruro ácido de Fórmula XXIV seguido por reacción con una amina de Fórmula VII proporciona los compuestos de Fórmula I.

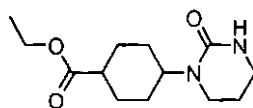
Se sintetizan los compuestos intermedios representativos de acuerdo con el Esquema 4.

El compuesto intermedio de Fórmula XX, donde R_3 es H y s es 2: éster etílico del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propilamino)-ciclohexancarboxílico



A una solución del éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (2,50 g, 14,7 mmol) en cloruro de metileno (60mL) se agrega N-(3-aminopropil)(terc-butoxi)carboxamida (2,60g, 14,9mmol). La mezcla se agita durante 1h a t.a. Luego se agrega triacetoxiborohidruro sódico (5,0g, 23,6mmol) y la mezcla resultante se agita a t.a. durante 4h. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de NH_4Cl saturado. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se concentran al vacío para proporcionar el producto en bruto como una mezcla de isómeros cis y trans (4,71g; Rendimiento = 97,6%) el cual se utiliza sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,37 (m, 1H), 4,21–4,10 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,13–2,90 (m, 3H), 2,65–1,50 (m, 12H), 1,44 (s, 9H), 1,31–1,26 (m, 3H). ESI-MS m/z: 329,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,12min (Método B).

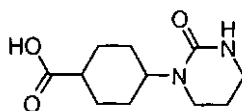
El compuesto Intermedio de Fórmula XXII, donde R_3 es H y s es 2: éster etílico del ácido 4-(2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



A una solución del éster etílico del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propilamino)-ciclohexancarboxílico (4,70g, 14,3mmol) en cloruro de metileno (50mL) se agrega 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (20mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3h. Los volátiles se eliminan al vacío para proporcionar el producto en bruto éster etílico del ácido 4-(3-amino-propilamino)-ciclohexancarboxílico •2[HCl] (4,30g; Rendimiento = 99,7%) como una mezcla de isómeros cis y trans. ESI-MS m/z: 229,1 (M+H)⁺; t_R = 0,27min (Método B).

Este compuesto intermedio (4,30g, 14,3mmol) se disuelve en cloroformo (100mL) y se agregan trietilamina (5,0mL, 35,9mmol), 4-dimetilaminopiridina (20mg, 0,164mmol) y N,N-carbonildiimidazol (2,43g, 15,0mmol). Después de agitación a t.a. durante 1 h, la mezcla se somete a reflujo durante 18h. Después de enfriamiento hasta t.a., la mezcla de reacción se transfiere a un embudo separador y se lava con NH₄Cl saturado seguido por solución salina. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una mezcla de isómeros cis y trans el cual se utiliza sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,70–4,60 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,21–4,10 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,20–3,10 (m, 2H), 2,70–1,43 (m, 11H), 1,32–1,24 (m, 3H). ESI-MS m/z: 255,0 (M+H)⁺; t_R = 1,66min (Método B).

El compuesto intermedio de Fórmula XXIII, donde R₃ es H y s es 2: ácido 4-(2-Oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



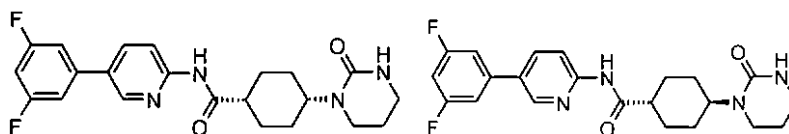
A una solución del éster etílico del ácido 4-(2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico (1,00g, 3,93mmol) en metanol (30mL) se agrega una

solución de hidróxido sódico (0,50g, 12mmol) en agua (6mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Los volátiles se eliminan al vacío. El residuo se disuelve en 6mL de agua y el pH se ajusta hasta ~3 mediante la adición de HCl 12N. La mezcla se transfiere a un embudo separador y se extrae con diclorometano (5x5mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y concentran al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una mezcla de isómeros cis y trans el cual se utiliza en las siguientes reacciones sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (br s, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,10–2,98 (m, 4H), 2,56–1,30 (m, 11H). ESI–MS m/z: 227,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; t_R = 0,93min, ESI–MS m/z: 227,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; t_R =1,09min (Método B).

Compuestos de la Invención

Los compuestos de los Ejemplos 4a – 4c se preparan de acuerdo con los procedimientos en el Esquema 4.

Ejemplos 4a y 4b [5–(3,5–difluoro–fenil)–piridin–2–il]–amida del ácido cis–4–(2–oxo–tetrahydro–pirimidin–1–il)–ciclohexancarboxílico y [5–(3,5–difluoro–fenil)–piridin–2–il]–amida del ácido trans–4–(2–oxo–tetrahydro–pirimidin–1–il)–ciclohexancarboxílico



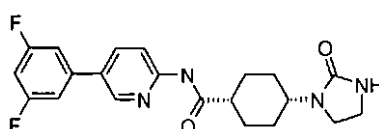
A una solución del ácido 4–(2–oxo–tetrahydro–pirimidin–1–il)–ciclohexancarboxílico (149mg, 0,66mmol) en cloruro de metileno (10mL) se le agrega cloruro de tionilo (0,10mL, 1,37mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 3h. Los volátiles se eliminan al vacío. El residuo se disuelve en tetrahydrofurano (20 mL). Se agrega 5–(3,5–difluoro–fenil)–piridin–2–ilamina (136

mg, 0,66mmol) y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfiere a un embudo separador y se lava con NaHCO₃ saturado seguido por solución salina. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y concentra al vacío. El residuo se purifica mediante MPLC utilizando un gradiente de disolventes desde 30% de acetato de etilo / 70% de hexanos hasta 100% de acetato de etilo para proporcionar los productos deseados. Producto cis 22 mg, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (dd, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,92–1,78 (m, 6H), 1,65 (m, 2H). ESI–MS m/z: 415,0 (M-+H)⁺; t_R = 1,16min (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,41ppm) y separación (m) del protón metino en C–1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,73ppm) y separación (m) del protón metino en C–4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Producto trans 23mg, ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 10,62 (br s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,61–1,45 (m, 6H), ESI–MS m/z: 415,0 (M-+H)⁺; t_R = 1,11min (Método A). Se asigna estereoquímica trans en base a la desviación química (4,08ppm) y separación (m) del protón metino en C–1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,45ppm) y separación (m) del protón metino en C–4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Asimismo, se preparan los siguientes compuestos de manera análoga a aquella de los Ejemplos 4a y 4b:

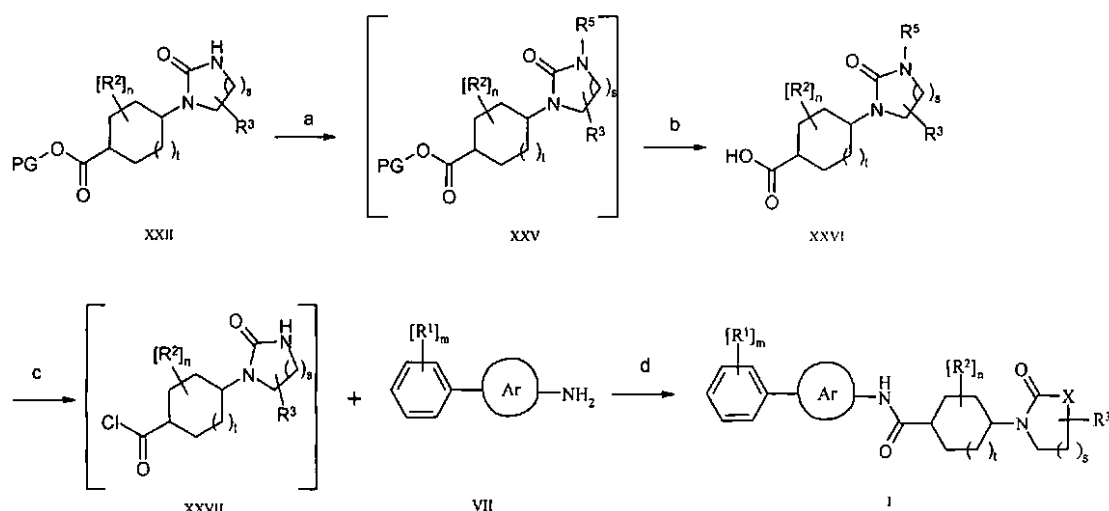
Ejemplos 4c [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido cis-4-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,49–3,38 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,90–1,65 (m, 6H). ESI-MS m/z : 400.9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,11min (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (3,83ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,72ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Preparación de los compuestos de Fórmula I

Esquema 5

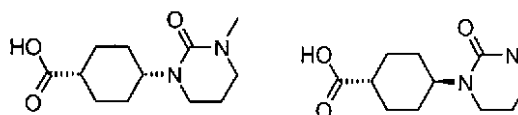


- a. R^5X , Hidruro Sódico, Tetrahydrofurano, 0°C hasta TA
- b. Hidróxido Sódico, Metanol, Agua, TA
- c. Cloruro de tionilo, Diclorometano, 0°C hasta TA
- e. Diisopropiletilamina, Dicloroetano, TA hasta reflujo

Los compuestos de Fórmula I donde X es NR^5 y s es 1 o 2 se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 5. Un éster de urea cíclico de Fórmula XXII se alquila en la presencia de una base y un haluro de alquilo para proporcionar un éster de N-alquil urea de Fórmula XXVI el cual se hidroliza directamente a un ácido de Fórmula XXVII. La conversión a un cloruro ácido de Fórmula XXVIII seguido por reacción con una amina de Fórmula VII proporciona los compuestos de Fórmula I.

Se sintetizan los compuestos intermedios representativos de acuerdo con el Esquema 5.

El compuesto intermedio de Fórmula XXV, donde R_3 es H, s es 2, y R^5 es CH_3 : ácido cis-4-(3-metil-2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y ácido trans-4-(3-metil-2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



A una solución de éster etílico del ácido 4-(2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico (1,00g, 3,93mmol) en tetrahydrofurano (60mL) se le agrega hidruro sódico (0,190g de una dispersión de aceite al 60%, 7,92 mmol). Después de agitarse a t.a. durante 1h, se agrega yodometano (0,600 mL, 9,64mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agrega una solución de hidróxido sódico (0,50g, 12,5 mmol) en agua (6 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Los volátiles se

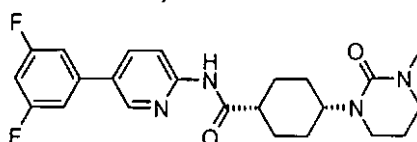
eliminan al vacío. El residuo se disuelve en 6 mL de agua y el pH se ajusta hasta ~4 mediante la adición de HCl 12N. La mezcla se transfiere a un embudo separador y se extrae con diclorometano (5x8 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para proporcionar el producto en bruto el cual se purifica mediante HPLC dirigida a la masa (mass-directed HPLC) (Purificado en un sistema de purificación por cromatografía líquida de fase inversa/ espectrometría de masas (RP-HPLC/MS). Gradiente: acetonitrilo en agua, 9–95% en 2,8 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se utiliza un gradiente poco profundo entre 10–25% de acetonitrilo entre 0,5–2,5 min para separar los isómeros cis y trans. Índice de flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 17 mM de ácido acético. Columna: Inertsil C18, 30 x 50 mm, 5 μm de tamaño de partícula) para proporcionar producto cis (0,28 g) y producto trans (0,24g). producto cis, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10,0 (br s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,73–1,53 (m, 6H). ESI-MS m/z : 241,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,19min (Método B). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,37ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,67ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Producto trans, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10,75 (br s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,41 (m, 2H). ESI-MS m/z : 241,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,35min (Método B). Se asigna estereoquímica trans en base a la desviación química (4,30ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Compuestos de la Invención

Los compuestos de los Ejemplos 5a – 5c se preparan de acuerdo con los procedimientos en el Esquema 5.

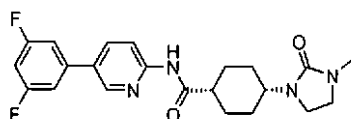
Ejemplo 5a [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-metil-2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



A una solución de ácido cis-4-(3-metil-2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico (150mg, 0,624mmol) en cloruro de metileno (10mL) se le agrega cloruro de tionilo (0,10mL, 1,37mmol) a t.a. La mezcla se agita a t.a. durante 3h. Los volátiles se eliminan al vacío. El residuo se disuelve en 1,2-dicloroetano (20mL). Se agregan 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina (130mg, 0,63mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,220mL, 1,26mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 18h. Después de enfriamiento hasta t.a., la mezcla de reacción se transfiere a un embudo separador y se lava con NaHCO₃ saturado seguido por solución salina. Las fases acuosas combinadas fueron se extraes con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y concentran al vacío. El producto se purifica mediante MPLC utilizando un gradiente de disolventes desde 30% de acetato de etilo / 70% de hexanos hasta 100% de acetato de etilo (55 mg; Rendimiento = 21%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,62 (m, 2H). ESI-MS m/z: 428,9 (M-+H)⁺; t_R = 1,26min (Método A). Se asigna la stereoquímica cis en base a la desviación química (4,36ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,70ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

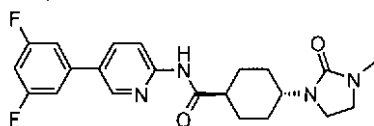
Asimismo, se preparan los siguientes compuestos de manera análoga a la del Ejemplo 5a:

Ejemplo 5b [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido cis-4-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (m, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,33–3,22 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,90–1,68 (m, 6H). ESI-MS m/z : 414,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,25min (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (3,80ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,70ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

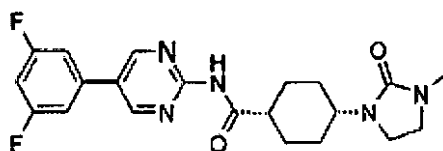
Ejemplo 5c [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir del ácido trans-4-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,62 (br s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,49 (m, 4H). ESI-MS m/z : 414,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,20min (Método A). Se asigna la estereoquímica trans en base a la desviación química (3,49ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación

química (2,51ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

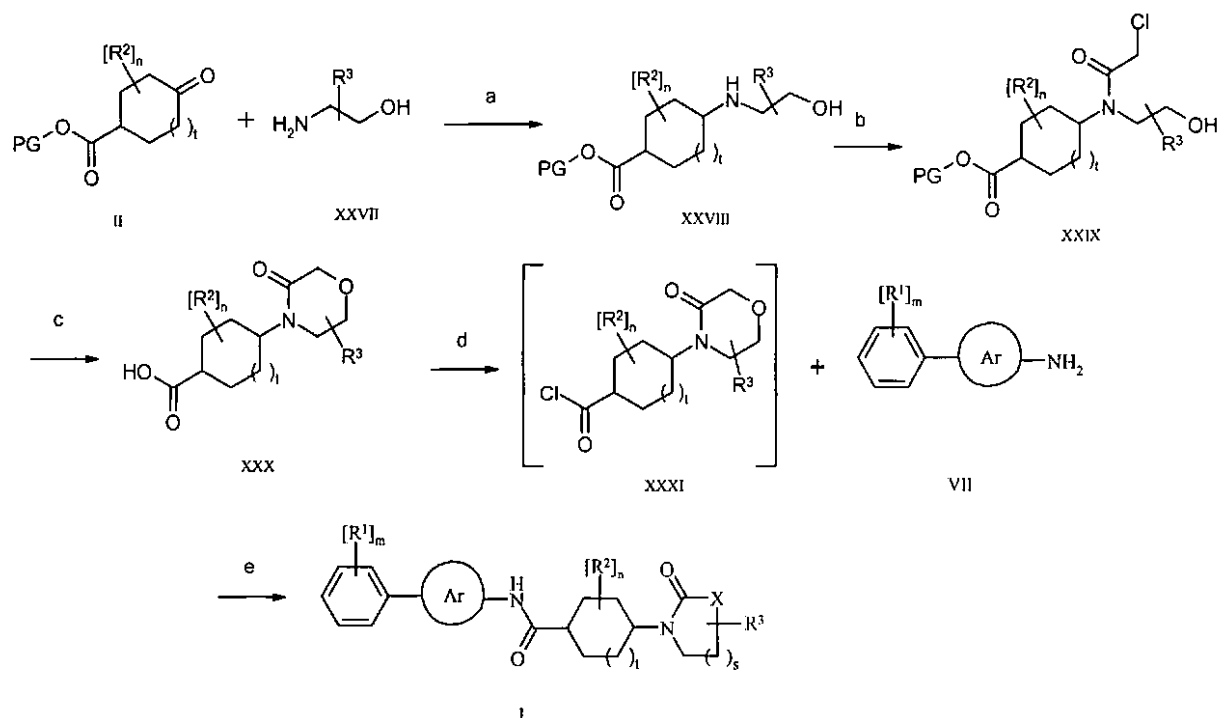
Ejemplo 5d 5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-ilamina del ácido cis-4-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir de cis-4-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-ilamina. ESI-MS m/z : 416.0 ($M+H$)⁺; t_R = 0.91 min (Método A)

Preparación de los compuestos de Fórmula I

Esquema 6



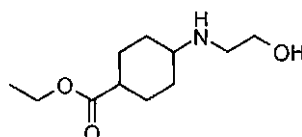
a. Borohidruro Sódico, Etanol, TA

b. Cloruro de Cloroacetilo, Trietilamina, Diclorometano, 0°C

- c. Hidruro Sódico, Tetrahydrofurano, TA, luego Hidróxido Sódico, Agua, TA
- d. Cloruro de tionilo, Diclorometano, 0°C hasta TA
- e. Trietilamina, Diclorometano, TA hasta reflujo

Los compuestos de Fórmula I, donde X es CH₂O y s es 1, se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6. Los materiales de partida de las Fórmulas II y XXVII están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos en la técnica previa. En resumen, un amino éster de Fórmula II se combina con un amino alcohol de Fórmula XXVII en presencia de un agente reductor para proporcionar un amino alcohol de Fórmula XXVIII el cual se trata adicionalmente con cloruro de cloroacetilo para formar una cloroamida de Fórmula XXIX. El tratamiento de base efectúa la ciclación a una morfolinona e hidrólisis del éster para proporcionar un ácido de Fórmula XXX. La conversión a un cloruro ácido de Fórmula XXXI seguido por reacción con una amina de Fórmula VII proporciona los compuestos de Fórmula I. Se sintetizan los compuestos intermedios representativos de acuerdo con el Esquema 6.

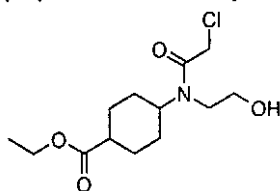
Compuesto Intermedio de Fórmula XXVIII, donde R₃ es H y s es 1: éster etílico del ácido 4-(2-hidroxi-etilamino)-ciclohexancarboxílico



A una solución del éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexancarboxílico (3,85g, 22,6mmol) en etanol (50mL) se le agrega etanolamina (1,36mL, 22,6mmol). La mezcla se agita durante 1h a t.a. Se agrega tetrahydroborato sódico (1,11g, 29,4mmol) y la mezcla resultante se agita a t.a. durante 1h. La reacción se apaga mediante la adición de agua (1,1 mL). Se agrega cloruro de metileno (60 mL) y el sólido blanco se elimina mediante filtración. El filtrado se concentra al vacío para

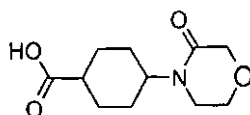
proporcionar el producto en bruto en forma de una mezcla de isómeros cis y trans el cual se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,87–2,74 (m, 2H), 2,66–1,00 (m, 15H). ESI–MS m/z : 216,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 0,23min (Método A).

El compuesto Intermedio de Fórmula XXIX, donde R_3 es H y s es 1: éster etílico del ácido 4–[(2–cloro–acetil)–(2–hidroxi–etil)–amino]–ciclohexancarboxílico



Se disuelven éster etílico del ácido 4–(2–hidroxi–etilamino)–ciclohexancarboxílico (2,15g, 9,99mmol) y trietilamina (2,78mL, 20,0mmol) en cloruro de metileno (20mL) a 0°C. Se agrega en forma de gotas cloruro de cloroacetilo (0,800mL, 10,0mmol) en 20mL de cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 3h. La mezcla se transfiere a un embudo separador y se lava con bicarbonato sódico saturado y seguido por solución salina. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y concentra al vacío. El residuo se purifica mediante MPLC utilizando un gradiente de disolventes desde 50% de acetato de etilo / 50% de hexanos hasta 100% de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis y trans (1,89 g; Rendimiento = 64,9%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,20–4,07 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,70–1,24 (m, 13H). ESI–MS m/z : 292,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 0,73min, ESI–MS m/z : 292,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 0,76min (Método A).

Compuesto intermedio de fórmula XXX, donde R_3 es H y s es 1: ácido 4–(3–oxo–morfolin–4–il)–ciclohexancarboxílico

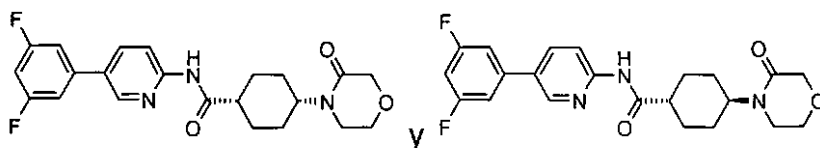


A una solución de éster etílico del ácido 4-[(2-cloro-acetil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-ciclohexancarboxílico (511mg, 1,75mmol) en tetrahidrofurano (15mL) se le agrega hidruro sódico (84,0mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 3,50mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 20 min. Se agregan una solución de hidróxido sódico (2,0M, 1,0mL) y metanol (20mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Los volátiles se eliminan al vacío. El residuo se disuelve en agua (5mL) y el pH se ajusta hasta ~4 con HCl 3N. La solución se transfiere a un embudo separador y se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis y trans. (0,312 g; Rendimiento = 78,4%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,20 (br s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,75–1,40 (m, 9H). ESI-MS m/z: 228,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R =0,95min. ESI-MS m/z: 228,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 1,03min (Método B).

Compuestos de la Invención

Los compuestos de los Ejemplos 6a – 6h se preparan de acuerdo con los procedimientos en el Esquema 6.

Ejemplos 6a y 6b [5-(3,5-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico y [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico



A una solución de ácido 4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico (0,310g, 1,36mmol) en cloruro de metileno (10mL) a 0°C se agrega cloruro de tionilo

(0,200mL, 2,74mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3h. Los volátiles se eliminan al vacío para proporcionar el intermediario cloruro ácido. Esto se disuelve en cloruro de metileno (10mL) y se agrega a una solución de trietilamina (1,00mL, 7,17mmol) y 5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-ilamina (0,281g, 1,36mmol) en 10mL de cloruro de metileno a 0°C. La mezcla se somete a reflujo durante 18h. Después de enfriamiento hasta t.a., la mezcla de reacción se transfiere a un embudo separador y se lava con solución salina. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y concentran al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC utilizando un gradiente de disolventes desde 30% de acetato de etilo / 70% de hexanos hasta 100% de acetato de etilo para proporcionar los productos deseados.

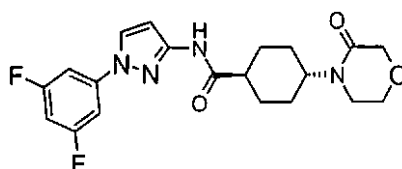
Producto CIS 40 mg, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,64(m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,59 (m, 4H). ESI-MS m/z : 415,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,15min (Método A). Se asigna la estereoquímica cis en base a la desviación química (4,50ppm) y separación (m) del protón metino en C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,64ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

Producto TRANS 96mg, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,65 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,68–1,47 (m, 6H). ESI-MS m/z : 415,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); t_R = 1,11min (Método A). Se asigna la estereoquímica trans en base a la desviación química (4,22ppm) y separación (m) del protón metino en

C-1 del anillo ciclohexano y en la desviación química (2,50ppm) y separación (m) del protón metino en C-4 del anillo ciclohexano en el espectro de RMN.

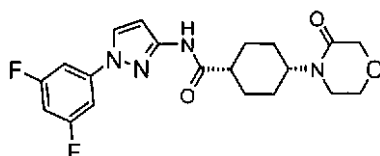
Asimismo, se preparan los siguientes compuestos de manera análoga a aquella de los Ejemplos 6a y 6b:

Ejemplo 6c [1-(3,5-Difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico



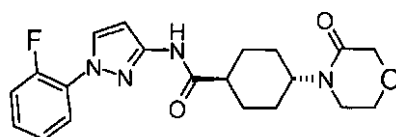
Preparada a partir de ácido trans-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (br s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,30–2,11 (m, 3H), 1,94–1,70 (m, 4H), 1,66–1,50 (m, 2H). ESI-MS m/z : 404,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 0,98min (Método A).

Ejemplo 6d [1-(3,5-Difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico



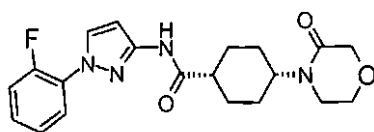
Preparada a partir de ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (br s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,95–1,75 (m, 4H), 1,70–1,60 (m, 2H). ESI-MS m/z : 404,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; t_R = 1,02min (Método A).

Ejemplo 6e [1-(2-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico



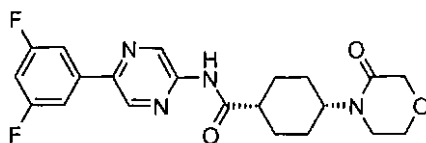
Preparada a partir de ácido trans-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (br s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,13 (m, 3H), 1,89–1,68 (m, 4H), 1,59–1,42 (m, 2H). ESI-MS m/z : 386,9 ($M+H$) $^+$; t_R = 0,85min (Método A).

Ejemplo 6f [1-(2-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir de ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico y 1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (br s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,00–1,73 (m, 4H), 1,68–1,59 (m, 2H). ESI-MS m/z : 386,9 ($M+H$) $^+$; t_R = 0,89min (Método A).

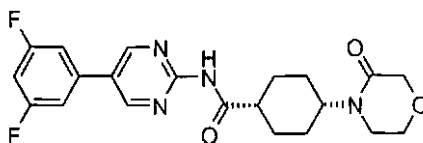
Ejemplo 6g [5-(3,5-Difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir de ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,60 (d,

1H), 8,65 (d, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,55(m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,01–1,81 (m, 4H), 1,73–1,64 (m, 2H). ESI-MS m/z: 416,9 (M+H)⁺; t_R = 1,16min (Método A).

Ejemplo 6h [5-(3,5-Difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico



Preparada a partir de ácido cis-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico y 5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-ilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (s, 2H), 8,26 (br s, 1H), 7,07(m, 2H), 6,91 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). ESI-MS m/z: 416,9 (M+H)⁺; t_R = 0,86min (Método A).

Ejemplo 7 Evaluación Farmacológica In-Vitro en el Receptor Y5 del Neuropeptido Clonado

Se evalúan las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención en el receptor Y5 de NPY humano clonado utilizando los protocolos descritos en la Patente Estadounidense No. 6.124.331, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia. Se describen aquí los procedimientos para el cultivo celular, transfección transitoria y recolección de membrana, los cuales son bien conocidos en la técnica.

Unión del Radioligando a Suspensiones de Membrana

Brevemente, las suspensiones de membrana de células transfectadas (típicamente expresadas en células LM(tk-)) y radioligando ¹²⁵I-PYY

(PerkinElmer, Waltham, MA) se diluyen en regulador de unión suplementado con seroalbúmina bovina al 0,1% para proporcionar una concentración de proteína de membrana óptima de modo que ^{125}I -PYY unido mediante membranas en el ensayo es menor del 10% de ^{125}I -PYY suministrado a la muestra (100.000 dpm/muestra = 0,08 nM para ensayos de unión por competición). Los compuestos de ensayo se diluyen hasta concentraciones deseadas con regulador de unión suplementado en presencia de 30% de DMSO. El ensayo de unión se lleva a cabo en placas de microtítulo de polipropileno de 96 pozos mezclando ^{125}I -PYY, compuesto de ensayo (25 μL), y finalmente, suspensiones de membrana (200 μL). DMSO final = 3%. Las muestras se incuban a temperatura ambiente durante aproximadamente 120 min. Las incubaciones fueron terminadas mediante filtración sobre filtros Whatman GF/C (pre-recubiertos con 1% de polietilenimina y secados al aire antes del uso), seguido por lavado con regulador de unión enfriado con hielo. Las membranas atrapadas en el filtro se impregnan con agente de centelleo sólido MeltiLex (Wallac, Turku, Finlandia) y se cuentan para ^{125}I -PYY en un Wallac MicroBeta Trilux. La unión no específica se define mediante 1000 nM de NPY porcino. La unión específica fue típicamente del 80%; la mayor parte de la unión no específica estaba asociada con el filtro. Los datos de unión se analizar utilizando regresión no lineal y técnicas estadísticas disponibles en el paquete GraphPAD Prism (San Diego, Calif.).

Las afinidades de unión para los compuestos en la presente invención, ejemplificadas anteriormente, en el receptor Y5 de NPY humano se determinan como de aproximadamente 10 μM o menos. Se determina que las afinidades de unión para la mayoría de los compuestos eran de aproximadamente 1,0 μM o menos. Se determina que las afinidades de unión para diversos compuestos eran

de aproximadamente 100 nM o menos. Unos pocos compuestos se unen al receptor con afinidad de unión menos de aproximadamente 10 nM.

Tabla I: afinidad de unión de compuestos seleccionados

Ejemplo No.	1a	2a	3a	4a	5a	6a
Ki (nM)	720	8	6	9	12	8

Ensayo Funcional: Inhibición dependiente de NPY Y5 de Acumulación de cAMP
estimulada por Forskolina

Las células establemente transfectadas se siembran en placas de microtítulo de 96 pozos y se cultivan hasta confluencia. Para reducir el potencial para la desensibilización del receptor, se reduce el componente sérico de los medios hasta 1,5% durante 4 a 16 horas antes del ensayo. Las células se lavan en solución salina regulada de Hank, o HBS (NaCl 150 mM, HEPES 20 mM, CaCl₂ 1 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM y glucosa 10 mM) suplementado con seroalbúmina bovina al 0,1% más 100 uM de IBMX. Los compuestos de ensayo se diluyen hasta concentraciones deseadas con regulador de ensayo en presencia de 10% DMSO, luego se transfirieren a la placa celular y se dejaron incubar durante 20 min a 37°C en 5% de CO₂ (DMSO final = 1%). Luego, las células se estimulan con NPY (hasta 10 uM) durante un período de 5 min, seguido por forskolina (10 uM) durante otros 5 min. Luego, el ensayo se termina y se cuantifica cAMP intracelular mediante fluorometría resuelta en el tiempo de alto rendimiento (equipo de HTRF de CisBio, Bedford, MA). El efecto del compuesto de ensayo sobre la actividad del agonista (NPY) se analiza utilizando regresión no lineal y técnicas estadísticas disponibles en el paquete GraphPAD Prism (San Diego, CA). Se determina que los compuestos de los Ejemplos 2a y 5b funcionan como un antagonista en el receptor Y5 de NPY.

Ejemplo 8 Ensayos In-Vivo

Los efectos in vivo de los compuestos de la presente invención se pueden evaluar utilizando los siguientes modelos animales conductuales in vivo. Los modelos conductuales descritos más abajo no tienen el propósito de ser los únicos

modelos empleados para determinar la eficacia de un compuesto de la invención para tratar el correspondiente trastorno.

Ensayo de alimentación estimulada mediante agonista. Ratas Sprague–Dawley (250–275 g) son implantadas con cánulas guía en el ventrículo cerebral lateral en Charles River Laboratories (Kingston, NY) y se transportan a las instalaciones para animales 2-3 días más tarde. Después de un período de aclimatación de 1 semana, se confirma la colocación de cánulas exitosa mediante el beber con gran intensidad como respuesta a una infusión i.c.v. de angiotensina II (100 µg). Por lo menos 5 días antes del inicio de los estudios de alimentación, las ratas son aclimatadas en jaulas con pisos de rejilla de alambre, suspendidos por un soporte de acero inoxidable por encima de una bandeja de desperdicios. Se retira el alimento por la mañana del ensayo. Para estudiar el bloqueo de la alimentación inducida por el receptor Y_5 por el compuesto, los animales reciben dosis orales de vehículo solamente (20% de ciclodextrina en H₂O destilada) o el compuesto, seguido por 1 h más tarde mediante infusión i.c.v. (5 µl por más de 1 min) del agonista peptídico selectivo del receptor Y_5 cPP (0,6 nmol en solución salina normal). Se selecciona la dosis de 0,6 nmol de cPP debido a que está justo por debajo de la dosis ED₅₀ (0,75 nmol) determinado a partir de experimentos preliminares (datos no mostrados) y proporciona una señal de alimentación fuerte. Los animales son regresados a las jaulas de alimentación y se prepara una cantidad previamente pesada de alimento disponible durante 1 h. Ingesta neta de alimento = cantidad previamente pesada – (cantidad final + cantidad derramada). Para analizar la inhibición no específica de la respuesta de alimentación, evaluamos el efecto del compuesto (30 mg/kg) sobre la alimentación inducida por 2 nmol de NPY, una dosis que evoca una respuesta de alimentación equivalente a aquella de 0,6 nmol de cPP.

Ensayo de nado forzado en ratas: El procedimiento que se puede utilizar aquí es similar a aquel previamente descrito (Luki, et al. Psychopharmacology 2001, 155, 315–322) con las siguientes modificaciones. Se pueden utilizar ratas machos Sprague–Dawley. Las sesiones de nado se conducen durante aproximadamente 5 min, colocando ratas en un cilindro de plexiglass (aproximadamente 46 cm de alto x 20 cm de diámetro) llenado aproximadamente 30 cm de profundidad con agua a aproximadamente 23°C. Un compuesto de la invención o vehículo (aproximadamente 0,01% de ácido láctico, aproximadamente pH 6) se administra oralmente como una solución de 1ml/kg. Las sesiones del ensayo se graban en video y se registran para posterior calificación mediante un solo calificador, quien es ajeno a la condición de tratamiento. Se califica la inmovilidad como el tiempo que una rata permaneció flotando en el agua haciendo solamente movimientos necesarios para mantener su cabeza por encima del agua. Se califica el nado como el tiempo en que una rata realiza movimientos de nado activos, más de los necesarios para mantener su cabeza por encima del agua.

Ensayo de interacción social en ratas: El procedimiento se lleva a cabo durante aproximadamente 15 min según lo descrito previamente (File and Hyde Br. J. Pharmacol. 1987, 62, 19–24) bajo condiciones de luz bajas utilizando pares de ratas Sprague–Dawley machos desconocidas previamente alojadas en forma individual y expuestas a la arena de ensayo durante aproximadamente 15 min en el día previo. Un compuesto de la invención, clordiazepoxide o vehículo se inyecta i.p. como una solución de ~ 1,0 ml/kg. Todas las sesiones del ensayo se graban en video y se registran para posterior calificación. La interacción social activa, definida como espiar, acicalamiento, mordida, pelea y treparse por encima y por abajo, así como también la actividad locomotora (definida como cuadrados

cruzados), es calificada por un solo calificador, que está cegado al tratamiento de cada par.

Estrés leve crónico: El ensayo de estrés leve crónico (CMS, según sus siglas en inglés) se lleva a cabo utilizando ratas Wistar macho según lo descrito previamente (Papp et al., 2002). En primer lugar, las ratas se entrenan para consumir una solución de sacarosa 1% en una serie de ensayos de punto de partida durante el cual la solución de sacarosa era presentada en la jaula hogar durante 1 h luego de privación de alimento y agua por 14 h. Sobre la base de sus puntajes de ingesta de sacarosa finales, los animales se dividen en dos grupos apareados, uno sujeto de manera continua a estrés leve crónico durante un período de 8–9 semanas consecutivas y el otro albergado separadamente como un grupo control no estresado. Ambos grupos son sometidos a un ensayo de consumo de sacarosa una vez a la semana, alrededor de las 10:00 a.m. y bajo condiciones similares que en período de entrenamiento. Luego de 2–3 semanas de estrés, se utilizan puntajes de ingesta de sacarosa para dividir adicionalmente tanto a los animales estresados como a los controles en grupos apareados ($n = 8$ por grupo). Durante las próximas 5 semanas, tanto los animales estresados como los de control recibieron dos veces al día inyecciones intraperitoneales de vehículo (0,25% hidroxipropil β metilcelulosa, 1 ml/kg), un compuesto de la invención o citalopram a aprox. 10:00 y 17:00, excepto que la inyección i.p. de las 17:00 fue omitida en los días que preceden al ensayo de sacarosa. Después de 5 semanas, se terminaron las inyecciones i.p. en ambos grupos. Veinticuatro h después de la última inyección i.p., todos los animales fueron sacrificados y se extirpan los cerebros.

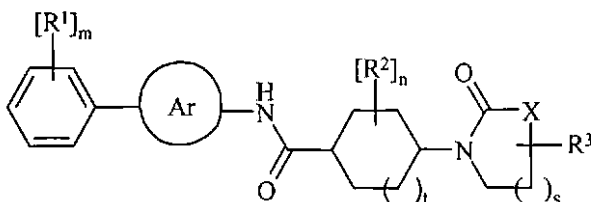
Reconocimiento del Objeto Novedoso: El Reconocimiento de Objeto Novedoso es una tarea de la memoria visual, no espacial, que depende del hipocampo que se aprovecha del impulso innato de los roedores para explorar la novedad en su medio ambiente. Se administran un vehículo y/o compuesto de prueba a un volumen de dosis de acuerdo con el diseño experimental (i.p., p.o., o s.c.) en un intervalo que varía de 30 minutos a 24 horas antes de entrenamiento o prueba.

Etapa 1: Se transportan los animales en sus jaulas desde el vivero hasta la sala de entrenamiento con poca luz (6.5 luz) y se aclimatan durante aproximadamente 45 minutos. Etapa 2: Se colocan individualmente los animales en la cámara de entrenamiento/prueba durante 3 a 15 minutos de habituación. Luego se devuelven los animales a sus jaulas. Ellos permanecen en la sala de prueba durante aproximadamente 15 minutos después de que el último animal está habituado antes de ser devuelto al bioterio. Etapa 3: El día después de la habituación inicial, los animales regresan a la sala de prueba y se aclimatan como se describe en la Etapa 1. El procedimiento de entrenamiento se inicia al colocar el animal, con la nariz frente a la pared, en la cámara vacía en una posición en el centro de una pared larga. Después de 1 minuto de re-habituación, se retira el animal de la cámara y se coloca en una jaula de transporte durante 10 segundos. Durante esta pausa, se colocan dos objetos idénticos a 8 cm de los lados de las dos paredes cortas de la cámara; los objetos pares se asignan aleatoriamente dentro y entre la cámara. Luego se devuelven los animales a la cámara durante un periodo de exploración de 3 a 15 minutos. Después de la sesión de entrenamiento, se devuelve el animal a su jaula. Los animales permanecen en la sala de entrenamiento durante aproximadamente 15 minutos después que se entrena el último animal antes de ser devueltos al bioterio. Etapa 4: Luego de un intervalo de pausa (1 hora a varias semanas, pero usualmente 24 horas), los animales regresan de nuevo a la sala de prueba y se aclimatan como se describe en la

Etapa 1. Después de esto, se re-habitúan los animales a la cámara vacía durante 1 minuto como se describe en la Etapa 3. Para la prueba, se colocan dos nuevos objetos en la cámara: uno es idéntico a los objetos utilizados durante el entrenamiento, mientras que el otro es nuevo. Se deja que los animales exploren activamente durante 3 a 15 minutos. Durante el periodo de prueba, la cantidad de tiempo dedicado a explorar, ya sea el objeto novedoso o el familiar, se registra utilizando un cronómetro portátil y una video grabadora o programa de análisis de exploración de objetos con base en computador.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en donde R^1 es alquilo C_1-C_7 , perfluoralquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 o halógeno;

en donde R^2 es alquilo C_1-C_7 ;

en donde R^3 es H, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , $-(CH_2)_uOH$, $-N(R^4)C(O)alquiloC_1-C_7$ o $-N(R^4)C(O)alcoxi C_1-C_7$;

en donde R^4 es H o alquilo C_1-C_7 ;

en donde X es $-CH_2-$, $-O-$, $-CH_2O-$, $-NR^5-$ o $-CH_2NR^5-$;

en donde R^5 es H, alquilo C_1-C_7 , fenilo o piridilo, donde el fenilo y piridilo son opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_7 , perfluoralquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 o halógeno;

en donde Ar es un grupo funcional aromático divalente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, imidazol, pirazol, triazol, oxazol e isoxazol;

en donde cada m y n es independientemente un número entero de 0 a 5 inclusive;

en donde u es 0 o 1; y

en donde cada t y s es independientemente un número entero de 0 a 2 i inclusive; o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es piridina o pirimidina.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es piridazina, pirazina o triazol.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es imidazol, pirazol, oxazol o isoxazol.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde t es 1 y donde el grupo funcional ciclohexano está en la configuración cis.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde t es 1 y donde el grupo funcional ciclohexano está en la configuración trans.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es $-\text{CH}_2-$.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es $-\text{O}-$.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es $-\text{CH}_2\text{O}-$.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es $-\text{NR}^5-$ y donde R^5 es H o alquilo C_1-C_4 .
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es $-\text{CH}_2\text{NR}^5-$; y donde R^5 es H o alquilo C_1-C_4 .
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es alcoxi C_1-C_4 o perfluoralquilo C_1-C_4 ; y donde m es 0, 1 o 2.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es alquilo C_1-C_4 , F o Cl; y donde m es 0, 1 o 2.
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 0.
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde s es 0 o 1.
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es H.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o $-(\text{CH}_2)_u\text{OH}$; y u es 0.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o $-(\text{CH}_2)_u\text{OH}$; y u es 1.
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})$ alquilo C_1-C_4 , o $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})$ alcoxi C_1-C_4 ; y donde R^4 es H o alquilo C_1-C_4 .

21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de [5-(3, 5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-dicloro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido 4-(2-Oxo-azetidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-piperidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3-cloro-5-metil-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido cis-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-tetrahidropirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida

del ácido trans-4-(2-Oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico ; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Metil-2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-amida del ácido trans-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido trans-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; y [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-amida del ácido cis-4-(3-Oxo-morfolin-4-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]- amida del ácido cis- 4-(2-oxo-pirrolidini-1-il)-ciclohexancarboxílico; [5-(3,5-difluoro-fenil)- pirimidin-2-il]- amida del ácido cis-4-(2-Oxo-oxazolidin-3-il)-ciclohexancarboxílico y [5-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il] -amida del ácido cis-4-(3-Metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexancarboxílico.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un portador farmacéuticamente aceptable.

23. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la fabricación de un medicamento útil para tratar ADHD.
24. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la fabricación de un medicamento útil para tratar un trastorno cognitivo.
25. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la fabricación de un medicamento útil para tratar esquizofrenia.

RESUMEN

Se describe una serie de ligandos del receptor Y5 del neuropéptido Y, y como tales son útiles para tratar trastornos relacionados con el estado de ánimo, estrés, cognición estrés y demencia.

103

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/027892

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/12(2006.01)i, C07D 413/10(2006.01)i, C07D 413/06(2006.01)i, A61P 25/28(2006.01)i, A61K 31/535(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 413/12; A61P 25/00; C07D 211/70; A61K 31/4375; A61K 31/4439; A61K 31/44; C07D 401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal) Google scholar& Keywords: amide*, neuropeptide*, Y5 receptor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6380224 B1 (DAX SCOTT L. et al.) 30 April 2002 See abstract; columns 1-100; and claims 1-9	1-24
A	WO 01-09120 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 08 February 2001 See abstract; pages 1-95; and claims 1-16	1-24
A	US 6399631 B1 (ELLIOTT; RICHARD L. et al.) 04 June 2002 See abstract; columns 1-84; and claims 1-25	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent 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 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 DECEMBER 2010 (30.12.2010)

Date of mailing of the international search report

30 DECEMBER 2010 (30.12.2010)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-
gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

JUNG, Jin Wook

Telephone No. 82-42-481-8162



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2010/027892

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6380224 B1	30.04.2002	US 2002-0115715 A1 US 2006-0052388 A1 US 7071195 B2	22.08.2002 09.03.2006 04.07.2006
WO 01-09120 A1	08.02.2001	AR030676A1 AT 306482 T AU 2000-64969 A1 AU 2000-64969 B2 AU 6496900 A AU 783223 B2 BR 0012804 A CA 2380032-A1 CN 1213044 C CN 1382135 A DE 60023148 D1 DE 60023148 T2 DK1202986T3 EP 1202986 A1 EP 1202986 B1 EP 1493742 A1 ES 2250170 T3 HU0202143A2 HU0202143A3 JP 2003-506367 A JP 2003-506367 T MX PA02000927A NO20020384A NO20020384D0 NZ516782A RU 2228927 C2 WO 01-09120A1 ZA200201660A	03.09.2003 15.10.2005 19.02.2001 06.10.2005 19.02.2001 06.10.2005 06.08.2002 08.02.2001 03.08.2005 27.11.2002 23.02.2006 06.07.2006 20.02.2006 08.05.2002 12.10.2005 05.01.2005 16.04.2006 28.11.2002 29.12.2003 18.02.2003 18.02.2003 14.07.2003 22.03.2002 24.01.2002 24.12.2004 20.05.2004 08.02.2001 27.08.2003
US 6399631 B1	04.06.2002	None	

105

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 413/012	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/161,802	(32) Fecha 20/03/2009	(33) País US
		(72) Inventor(es) BIN CHEN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 20/10/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/09/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 19/03/2010		N° publicación: WO 2010/108052 A3
	No. de solicitud PCT/US2010/027892		
(54) Titulo: DERIVADOS DE AMIDA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR Y5 DEL NEUROPÉPTIDO			

Resumen:

Se describe una serie de ligandos del receptor Y5 del neuropéptido Y, y como tales son útiles para tratar trastornos relacionados con el estado de ánimo, estrés, cognición estrés y demencia.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

106

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0086583

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2011 - 17:15:58

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768184	05/09/2011	38.686.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121403- -00000-0000

Fecha: 2011-09-19 11:37:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

0020: 03003-841-113-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 5 de 2011 - 17:16:06

107

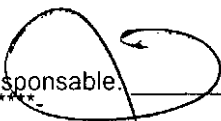
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0086589
		Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2011 - 17:15:58

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768184	05/09/2011	38.686.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable. 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-121403- -00000-0000
Fecha: 2011-09-19 11:37:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

COLO: 03003-841-113-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

108



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0086667

Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2011 - 17:15:58

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768184	05/09/2011	38.686.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
				\$935.000.00

SON: NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121403- -00000-0000

Fecha: 2011-09-19 11:37:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

010103003-841-113-J

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 5 de 2011 - 17:16:08



No. 11-121403- -00000-0000

Fecha: 2011-09-19 11:37:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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