



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-88825

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "AMIDAS SUSTITUIDAS ACTIVAS EN EL RECEPTOR CANABINOIDE-1"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 235/20 // A61K 31/165 // 31/435 // 31/505

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. - 8 SET 2004

QF

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04000025 00000000 Folios: 135
Fecha (AMB): 2004-09-08 17:07:52
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado
de New Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estado de New
Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: HAGMANN, William, K; LIN, Linus, S.; SHAH, Shrenik, K;
GUTHIKONDA, Ravindra, N.; QI, Hongbo; CHANG, Linda, L.; LIU, Ping;
ARMSTRONG, Helen, M.; JEWELL, James, B; y LANZA, Thomas J., Jr.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/007039

Fecha: 07-03-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/048317 A1

Fecha: 10-08-2004

⑥

Título (54) "AMIDAS SUSTITUIDAS ACTIVAS EN EL RECEPTOR CANABINOIDE-1"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 235/20

// A61K31/165 // 31/435 // 31/505

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

22-11-2002

60/428,415

⑨

Comprobante de Pago No. 04-68.813

Fecha: Septiembre 1 de 2004

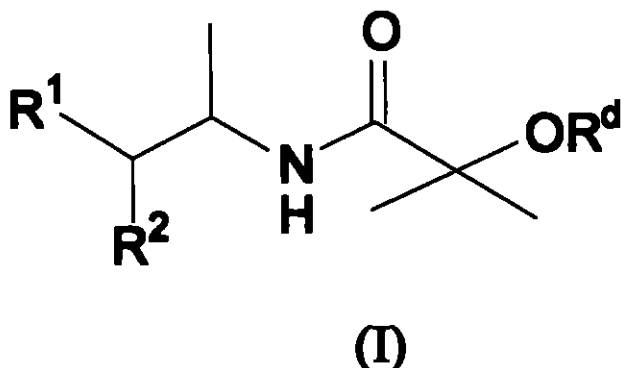
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arts Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

MIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04000025 00000000

Folios: 135

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,813

Fecha (AM): 2004-09-08 17:07:32

FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC

Remedios: 2020 DIVISION DE INVENTOS CREATIVOS

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721317	01/09/2004	9,600,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

TRADUCCI N OFICIAL No. 410

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLOREDA Y/O JOSE LLOREDA CAMACHO POR MERCK & CO., INC.

PODER

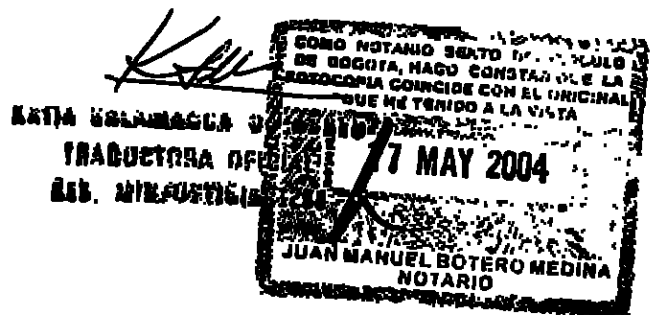
Firmado: Donna L. Pollock
Administrador, Patentes

Fecha: Diciembre 22, 2000.

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL

Fecha: Diciembre 22, 2000.

Firmado: Barbara Ann Cozzi
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira Nov. 30, 3003



5

YO, EL TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, POR EL PRESENTE
CERTIFICO QUE:

BARBARA ANN COZZI

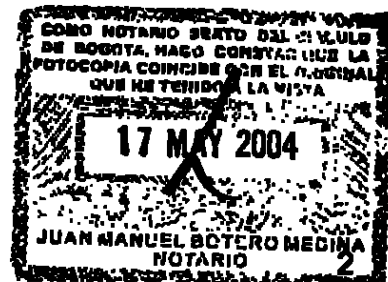
EL FUNCIONARIO CUYA FIRMA APARECE EN EL CERTIFICADO DE RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURAMENTADA ADJUNTA AL PRESENTE DOCUMENTO, ERA EN EL MOMENTO DE HACER DICHO RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURADA NOTARIO PUBLICO, EN Y PARA EL ESTADO DE NUEVA JERSEY, DEBIDAMENTE ELEGIDO Y JURAMENTADO Y, COMO TAL, ERA EL FUNCIONARIO DE DICHO ESTADO, DEBIDAMENTE AUTORIZADO POR LAS LEYES DEL MISMO PARA HACER Y CERTIFICAR EL MISMO, ASI COMO PARA HACER Y CERTIFICAR LA PRUEBA Y RECONOCIMIENTO DE ESCRITURAS Y OTROS INSTRUMENTOS ESCRITOS QUE DEBAN REGISTRARSE EN DICHO ESTADO, Y QUE SUS ACTOS OFICIALES MERECEAN PLENA FE Y CREDITO.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, EL FIRMADO EL PRESENTE DE MI PUÑO Y LETRA Y COLOCADO EL SELLO OFICIAL EN TRENTON, ESTE 8 DE ENERO, 2001.

Firmado: **Roland M Machold**
TESORERO


ROLANDO MACHOLD DE AUREA
TRADUCTORA OFICIAL
del. DE JUSTICIA 1234

Sello del Tesorero del Estado de Nueva Jersey



**CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
EN NUEVA YORK.**

Fecha: Enero 17, 2001

Firmado: **José David Name C.**
Cónsul de Colombia

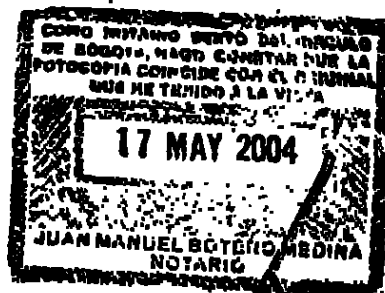
Sello del Consulado General de Colombia en Nueva York.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **David Name** bajo el número **214841**, el día enero 30 del 2001.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.


LILIA SALASOLA VE RUIZ
TRADUCTORA OFICIAL
CIB. NIEJUNIVA 124



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

216384
Patricia M. M. C.
COYA FIZGA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

INSTRUMENTO
NOTARIAL

2001 MAR-5 A 19:53
M. C.
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA DE BOGOTA D.C.



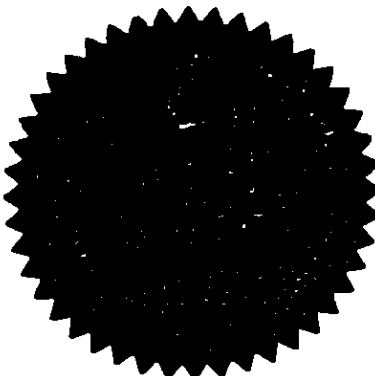
7

I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT.

BARBARA ANN COZZI

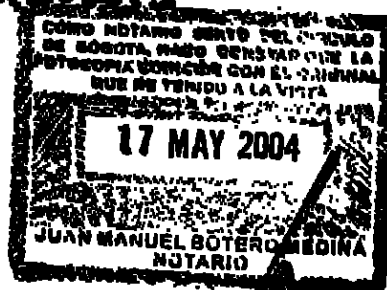
THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON, THIS
8TH DAY OF JANUARY
A.D. 2001.



Roland M Machold

Roland M Machold
TREASURER



7



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

8

LA SUSCRITA CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

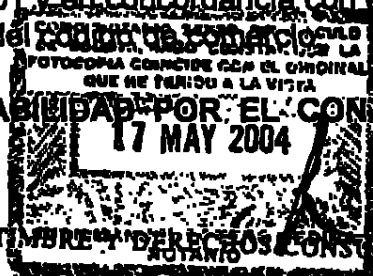
CERTIFICA:

Que la (el) "TESORERO" del estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, Sr.(a) **ROLAND M MACHOLD**, certifica la firma y sellos del documento: certificado por el (la) señor (a) **BARBARA ANN COZZI**, notario(a) público(a) para el estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, y quienes ejercían en la fecha las funciones allí señaladas y que la firma y sellos que se estampan en el documento son suyos y los que usan y acostumbran en los actos oficiales;

Que ante el citado notario compareció y autenticó su firma en el documento adjunto, el Sr.(a) **DONNA L POLLOCK** quien actúa en calidad de GERENTE DE PATENTES de **MERCK & CO. , INC.**

Se expide la presente certificación en Nueva York, Estados Unidos de América, a los 17 días del Mes de ENERO de 2001 y en concordancia con el artículo 259 del código de procedimiento civil y 480 del código de comercio.

LA CONSUL NO ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES
VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$57.00 RECIBO No. **267819**



Jose David Nunez C.
Jose David Nunez C.
Cónsul de Colombia

86

SECRETARIA
DE JUSTICIA
Y PACE

214841

Juan Manuel

RECIBO DE
PAGO DE
IMPORTE
DE \$ 1.000.000

COMO NOTARIO DEL C. C. DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA

17 MAY 2004

JUAN MANUEL BÓTERO MEDINA
NOTARIO

SECRETARIA
DE JUSTICIA
Y PACE

214841

Juan Manuel

RECIBO DE
PAGO DE
IMPORTE
DE \$ 1.000.000

COMO NOTARIO DEL C. C. DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA

17 MAY 2004

JUAN MANUEL BÓTERO MEDINA
NOTARIO

con domicilio en Rahway, New Jersey, Estados Unidos de América.

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLORED A, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLORED A, y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo lo. del artículo 543 del decreto 410 de 1981.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado 22 de Diciembre de 2000

The undersigned, MERCK & CO., INC
a corporation organized and existing under the laws of
the State of New Jersey, United States of America
of Rahway, New Jersey, United States of
America

hereby appoint JÓSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition; where the the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all the acts and resolutions and/or the agent by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize the undersigned JOSE ANTONIO
 LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA
 MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or
 JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JUAN CARLOS BOTERO MEDINA, for prototypicalization of
 this document and/or any power of attorney by any one of them
 conferred in our name, before the Office of Industrial Property,
 as well as to substitute these presents.

Given and signed this 22nd day of December, 2000

x Donna L. Pollock
Donna L. Pollock, Administrator, Patents
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey { ss
Condado de Unión
Hoy 22 de Diciembre de 2000, compareció
Donna L. Pollock a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y quien
debidamente juramentado declaró y dijo que él es el
Administrador de Patentes de MERCK & CO. INC.

la compañía nombrada en el documento, que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de New Jersey

Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway Condado de Unión

Estado de New Jersey Estados Unidos de América y legalmente constituida para un período de

duración que aún no ha determinado; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de
ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
presentados y, Estado de New Jersey
con fecha Abril 28, 1959, y certifica que de conformidad
con la legislación de dicho Estado la anterior declaración
juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que
ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey { ss
County of Union
On this 22 day of December 2000, personally
came Donna L. Pollock

to me known, and known to me to be the person who signed the
foregoing document, who being by me duly sworn did depose
and say that he/she is the Administrator, Patents

of MERCK & CO.,

the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of the
State of New Jersey, United States of
America, domiciled at the City of Rahway
County of Union, State of New Jersey

United States of America, and legally constituted for a period of
tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said
Company to confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose
for which this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

Certificate
The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed and filed & recorded
State of New Jersey, under date of April 28, 1959
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC

BARBARA ANN COZZI
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov.30, 2009



Expediente No		04088825	No de Folio
Item		No de unidades	12
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

No contiene Arte Final

folios 11-13
extracto y tarjetas
Luis Sep/2004

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/07039

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C235/20 C07C235/10 C07B61/00 C07D213/61 C07D213/40
C07D235/10 A61K31/165 A61K31/435 A61K31/505 A61P25/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07C C07B C07D A61K A61P

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

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

EPO-Interno, WPI Dato, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 98 41519 A (CHRISTENSEN SIEGFRIED B ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); BENDER PAUL) Septiembre 24, 1998 (1998-09-24) citado en la solicitud el documento completo	1-17
A	WO 02 068388 A (WYVRATT MATTHEW J; CHU LIN (US); GOULET MARK T (US); WARNER DANIEL) Septiembre 6, 2002 (2002-09-06) el documento completo	1-17

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

18 de Junio de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

26/06/2003

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Goetz, G

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/07039

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9841519	A	24-09-1998	EP	0979228	A1	16-02-2000
				JP	2001516361	T	25-09-2001
				US	5948777	A	07-09-1999
				WO	9841519	A1	24-09-1998
WO	02068388	A	06-09-2002	WO	02068387	A2	06-09-2002
				WO	02068388	A2	06-09-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/US 03/07039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07C235/20	C07C235/10	C07B61/00	C07D213/61	C07D213/40
	C07D235/10	A61K31/165	A61K31/435	A61K31/505	A61P25/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7	C07C	C07B	C07D	A61K	A61P
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	WO 98 41519 A (CHRISTENSEN SIEGFRIED B ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); BENDER PAUL) 24 September 1998 (1998-09-24) cited in the application the whole document				1-17
A	WO 02 068388 A (WYVRATT MATTHEW J ;CHU LIN (US); GOULET MARK T (US); WARNER DANIEL) 6 September 2002 (2002-09-06) the whole document				1-17
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents:					
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			"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		
"E" earlier document but published on or after the international filing date			"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		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			"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		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"A" document member of the same patent family		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
18 June 2003			26/06/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 8618 Patentkanal NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax (+31-70) 340-8016			Authorized officer Goetz, G		

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/US 03/07039

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9841519	A	24-09-1998	EP	0979228 A1		16-02-2000
			JP	2001516361 T		25-09-2001
			US	5948777 A		07-09-1999
			WO	9841519 A1		24-09-1998
WO 02068388	A	06-09-2002	WO	02068387 A2		06-09-2002
			WO	02068388 A2		06-09-2002

15

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Junio 10 de 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/048317 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹:

C07C 235/20, 235/10, C07B 61/00, C07D 213/61, 213/40, 235/10, A61K 31/163, 31/435, 31/505, A61P 25/00

Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ARMSTRONG, Helen, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). JEWELL, James, P. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LANZA, Thomas J., Jr. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2003/007039

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 7 de 2003 (07.03.2003)

(74) Representante Común: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(25) Idioma de registro:

Inglés

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

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/428,415

Noviembre 22 de 2002 (22.11.2002)

US

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

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventores; e

(73) Inventores/solicitantes ((para Estados Unidos de América solamente): HAGMANN, William, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIN, Linna, S. [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). SHAH, Shrenik, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). GUTHIKONDA, Ravindra, N. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). QI, Hongbo [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). CHANG, Linda, L. [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIU, Ping [CN/US]; 126 East

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional.

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

(54) Título: "AMIDAS SUSTITUIDAS ACTIVAS EN EL RECEPTOR CANABINOIDE-1"

(57) Resumen: Nuevos compuestos de la Fórmula estructural (I) son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de Canabinoide-1 (CB1) y son útiles en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor CB1. Los compuestos de la presente Invención son útiles como drogas de acción central en el tratamiento de psicosis, déficits de memoria, desórdenes de reconocimiento, migraña, neuropatía, desórdenes neuro-inflamatorios incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre, y secuelas inflamatorias de encefalitis viral, accidentes cerebrales vasculares, y trauma de cráneo, anomalías de ansiedad, stress, epilepsia, enfermedad de Parkinson, desórdenes en los movimientos y esquizofrenia. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de desórdenes por abuso de sustancias, tratamiento de obesidad o desórdenes alimenticios, así como para el tratamiento de asma, estreñimiento, pseudo-obstrucción crónica intestinal, y cirrosis de hígado.

18

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 June 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/048317 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 235/20,
235/10, C07B 61/00, C07D 213/61, 213/40, 235/10, A61K
31/165, 31/435, 31/505, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/US2003/007039

(22) International Filing Date: 7 March 2003 (07.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60428,415 22 November 2002 (22.11.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK
& CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HAGMANN,
William, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). LIN, Linus, S. [CN/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
SHAH, Shrenik, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). GUTHIKONDA, Ravin-
dra, N. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). QI, Hongbo [US/US]; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). CHANG,
Linda, L. [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). LIU, Ping [CN/US]; 126 East Lincoln

Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ARMSTRONG,
Helen, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). JEWELL, James, P. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
LANZA, Thomas, J., Jr. [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

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

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

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED AMIDES ACTIVE AT THE CANNABINOID-1 RECEPTOR

(57) Abstract: Novel compounds of the structural formula (I) are antagonists and/or inverse agonists of the Cannabinoid-1 (CB1) receptor and are useful in the treatment, prevention and suppression of diseases mediated by the CB1 receptor. The compounds of the present invention are useful as centrally acting drugs in the treatment of psychosis, memory deficits, cognitive disorders, migraines, neuropathy, neuro-inflammatory disorders including multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome and the inflammatory sequelae of viral encephalitis, cerebral vascular accidents, and head trauma, anxiety disorders, stress, epilepsy, Parkinson's disease, movement disorders, and schizophrenia. The compounds are also useful for the treatment of substance abuse disorders, the treatment of obesity or eating disorders, as well as the treatment of asthma, constipation, chronic intestinal pseudo-obstruction, and cirrhosis of the liver.

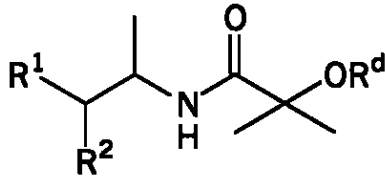


WO 2004/048317 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



5

(I)

o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, en el que:

R¹ es seleccionado de:

- (1) cicloheteroalquilo,
- (2) arilo,
- 10 (3) heteroarilo, y
- (4) -NR^aRC;

donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^b;

R² es seleccionado de:

- 15 (1) C₁₋₁₀alquilo,
- (2) C₃₋₁₀cicloalquilo-C₁₋₄alquilo,
- (3) arilo-C₁₋₄alquilo,
- (4) heteroarilo-C₁₋₄alquilo,

donde cada cicloalquilo, arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^b;

20

cada R^a es independientemente seleccionado de:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo, y
- (3) -CF₃;

25 cada R^b es independientemente seleccionado de:

- (1) halógeno,
- (2) ciano,
- (3) trifluorometilo,
- (4) trifluorometoxi,
- 30 (5) C₁₋₃alquiloxi, y
- (6) C₁₋₃alquilo;

R^c es independientemente seleccionado de:

- (1) hidrógeno,
- (2) C₁₋₆alquilo,
- 35 (3) arilo,
- (4) heteroarilo,

- (5) arilo-metilo, y
- (6) heteroarilo-metilo,

cada R^c puede ser sustituido o no por uno a tres sustituyentes seleccionados de R^h ;
 R^d es independientemente seleccionado de:

- 5 (1) cicloalquilo,
- (2) arilo,
- (3) heteroarilo,

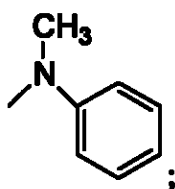
cada R^d puede ser sustituido o no por uno a tres sustituyentes seleccionados de R^h ;
 cada R^h es independientemente seleccionado de:

- 10 (1) halógeno,
- (2) C_{1-3} alquilo,
- (3) -CN, y
- (4) -CF₃;

donde, cuando los grupos piridilo no son sustituidos en nitrógeno, pueden encontrarse
 15 opcionalmente presentes como N-óxido.

2. El compuesto según Reivindicación 1, donde R^1 es
 seleccionado de:

- (1) fenilo,
- 20 (2) piridilo,
- (3) indolil,
- (4) 7-aza-indolil,
- (5) tiofenilo, y
- (6)



25

donde cada arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno o dos
 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b , y cada piridilo puede
 estar opcionalmente presente con N-óxido;

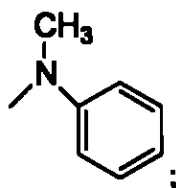
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

30

3. El compuesto según Reivindicación 2, donde R^1 es
 seleccionado de:

- (1) fenilo,
- (2) 3-cianofenilo,
- 35 (3) 3-metilfenilo,
- (4) 3,5-difluorofenilo,
- (5) 3-piridilo,

- 5
- (6) 5-cloro-3-piridilo,
 - (7) 5-metilo-3-piridilo,
 - (8) 5-ciano-3-piridilo,
 - (9) 1-oxido-5-ciano-3-piridilo,
 - (10) 1-indolil,
 - (11) 7-aza-indol-N-il,
 - (12) 2-tiofenilo, y
 - (13)



10 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

4. El compuesto según Reivindicación 3, donde R^1 es 5-ciano-3-piridilo; y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

15 5. El compuesto según Reivindicación 2, donde R^2 es seleccionado de:

- (1) C_1 -6alquilo,
- (2) C_3 -6cicloalquilometilo,
- (3) fenilometilo,
- 20 (4) heteroarilometilo,

donde cada cicloalquilo, arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionado de R^b , y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

25 6. El compuesto según Reivindicación 5, donde R^2 es seleccionado de:

- (1) 2-metilpropilo,
- (2) n-pentil,
- (3) ciclobutilmetilo,
- 30 (4) ciclopentilmetilo,
- (5) ciclohexilmetilo,
- (6) benzilo,
- (7) 4-clorobenzilo,
- (8) 4-metilbenzilo,
- 35 (9) 4-fluorbenzilo,
- (10) 4-metoxibenzilo, y
- (11) (5-cloro-2-piridilo)metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

7. El compuesto según Reivindicación 2, donde R^d es seleccionado de:

- 5 (1) C₄₋₆cicloalquilo,
 (2) arilo,
 (3) heteroarilo,

donde R^d puede ser sustituido o no por uno o dos sustituyentes seleccionados de R^h,
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

10

8. El compuesto según Reivindicación 7, donde R^d es seleccionado de:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo, y
15 (3) pirimidinil,

donde R^d puede ser sustituido o no sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de R^h;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

20

9. El compuesto según Reivindicación 8, donde R^d es seleccionado de:

- (1) fenilo,
 (2) 4-clorofenilo,
 (3) 3-clorofenilo,
25 (4) 3,5-difluorfenilo,
 (5) 3,5-diclorofenilo,
 (6) 2-piridilo,
 (7) 5-cloro-2-piridilo,
 (8) 6-metil-2-piridilo,
30 (9) 5-trifluorometil-2-piridilo,
 (10) 4-trifluorometil-2-piridilo,
 (11) 4-trifluorometil-2-pirimidilo, y
 (12) 6-trifluorometil-4-pirimidilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

35

10. El compuesto según Reivindicación 1, seleccionado de:

- (1) N-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(4-clorofenilxi)-2-metilpropanamida;
(2) N-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
40

- (3) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-(3-piridilo)propilo]-2-(4-clorofenilxi)-2-metilpropanamida;
- (4) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3,5-difluorfeniloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (5) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(3,5-diclorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (6) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (7) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(3,5-difluorfenilo)-1-metilpropilo]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (8) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilo-propilo]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (9) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(6-metil-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (10) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(feniloxi)-2-metilpropanamida;
- (11) *N*-[(3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo)-2-(5-trifluormetilpiridiloxi)-2-metilpropanamida];
- (12) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (13) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (14) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (15) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (16) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (17) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (18) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(4-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (19) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(4-trifluormetil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 (20) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(tiofeno-3-il)propil]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (21) *N*-[3-(5-cloro-2-piridil)-2-fenilo-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (22) *N*-[3-(4-metil-fenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-trifluormetil-feniloxi)-2-metilpropanamida;
- 40

- (23) *N*-[3-(4-fluor-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (24) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-indolil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida;
- 5 (25) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (26) *N*-[3-(4-cloro-fenil)-2-(1-indofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (27) *N*-[3-(4-clor-fenil)-2-(*N*-metil-anilina)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (28) *N*-[3-(4-metoxi-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (29) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(6-trifluormetil-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (30) *N*-[2-(3-cianofenil)-1,4-dimetilpentil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (31) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-óxido-5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (32) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (33) *N*-[2-(3-cianofenil)-1-metil-heptil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (34) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclopentil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (35) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclohexil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

11. El compuesto según Reivindicación 9, donde R^d es 5-trifluormetil-2-piridilo;

30 y sales farmacéuticamente aceptables de éste.

12. El compuesto según Reivindicación 11 seleccionado de:
- (1) *N*-[(3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil)-2-(5-trifluormetilpiridiloxi)-2-metilpropanamida];
- 35 (2) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (3) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;

- (4) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (5) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (6) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (7) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (8) *N*-[3-(5-cloro-2-piridilo)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (9) *N*-[3-(4-fluoro-fenilo)-2-(3-ciano-fenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (10) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-indolil)-1-metilo]propilo]-2-(5-trifluormetil-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida;
- 15 (11) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metilo]propilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (12) *N*-[3-(4-cloro-fenilo)-2-(1-indolifenil)-1-metilopropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (13) *N*-[3-(4-cloro-fenilo)-2-(*N*-metil-anilino)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (14) *N*-[3-(4-metoxi-fenilo)-2-(3-ciano-fenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (15) *N*-[2-(3-cianofenil)-1,4-dimetilpentil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (16) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-oxido-5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (17) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (18) *N*-[2-(3-cianofenil)-1-metilo-heptil]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (19) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclopentil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (20) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclohexil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

13. Una composición comprendiendo el compuesto según Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 40 14. El uso de un compuesto según Reivindicación 1,

para la manufacura de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad mediado por el receptor de Canabinoide-1 en un paciente humano en necesidad de dicho tratamiento.

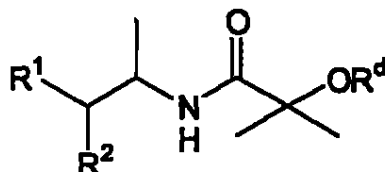
5 15. El uso según Reivindicación 14 donde la enfermedad mediada por el receptor de Canabinoide-1 es un desorden en la alimentación asociado con ingestión excesiva de comida.

10 16. El uso según Reivindicación 15 donde el desorden en la alimentación asociado con ingestión excesiva es la obesidad.

15 17. El uso de un compuesto según Reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para la prevención de obesidad en una persona con riesgo de esa condición.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of structural formula I:



5

(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹ is selected from:

- 10 (1) cycloheteroalkyl,
(2) aryl,
(3) heteroaryl, and
(4) -NR^aRC;

wherein aryl and heteroaryl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^b;

R² is selected from:

- 15 (1) C₁₋₁₀alkyl,
(2) C₃₋₁₀cycloalkyl-C₁₋₄alkyl,
(3) aryl-C₁₋₄alkyl,
(4) heteroaryl-C₁₋₄alkyl,

20 wherein each cycloalkyl, aryl and heteroaryl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^b;

each R^a is independently selected from:

- (1) hydrogen,
(2) methyl, and
(3) -CF₃;

25 each R^b is independently selected from:

- (1) halogen,
(2) cyano,
(3) trifluoromethyl,
(4) trifluoromethoxy,
30 (5) C₁₋₃alkyloxy, and
(6) C₁₋₃alkyl;

R^c is independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) C_{1-6} alkyl,
- (3) aryl,
- 5 (4) heteroaryl,
- (5) aryl-methyl, and
- (6) heteroaryl-methyl,

each R^c may be unsubstituted or substituted with one to three substituents selected from R^h ;

10 R^d is independently selected from:

- (1) cycloalkyl,
- (2) aryl,
- (3) heteroaryl,

15 each R^d may be unsubstituted or substituted with one to three substituents selected from R^h ;

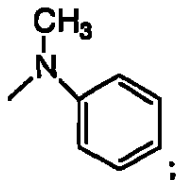
each R^h is independently selected from:

- (1) halogen,
- (2) C_{1-3} alkyl,
- (3) -CN, and
- 20 (4) -CF₃;

wherein when pyridyl groups are unsubstituted on nitrogen, they may optionally be present as the N-oxide.

25 2. The compound according to Claim 1, wherein R^1 is selected from:

- (1) phenyl,
- (2) pyridyl,
- (3) indolyl,
- (4) 7-aza-indolyl,
- 30 (5) thiophenyl, and
- (6)

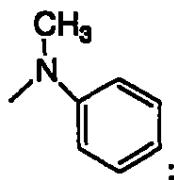


wherein each aryl and heteroaryl is optionally substituted with one or two substituents independently selected from R^b, and each pyridyl may be optionally present as the N-oxide; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

3. The compound according to Claim 2, wherein R¹ is selected from:

- (1) phenyl,
- (2) 3-cyanophenyl,
- 10 (3) 3-methylphenyl,
- (4) 3,5-difluorophenyl,
- (5) 3-pyridyl,
- (6) 5-chloro-3-pyridyl,
- (7) 5-methyl-3-pyridyl,
- 15 (8) 5-cyano-3-pyridyl,
- (9) 1-oxido-5-cyano-3-pyridyl,
- (10) 1-indolyl,
- (11) 7-aza-indol-N-yl,
- (12) 2-thiophenyl, and
- 20 (13)



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

25 4. The compound according to Claim 3, wherein R¹ is 5-cyano-3-pyridyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. The compound according to Claim 2, wherein R² is selected from:

- (1) C₁₋₆alkyl,
- 30 (2) C₃₋₆cycloalkylmethyl,
- (3) phenylmethyl,
- (4) heteroarylmethyl,

wherein each cycloalkyl, aryl and heteroaryl is optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^b, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 6. The compound according to Claim 5, wherein R² is selected from:

- (1) 2-methylpropyl,
 - (2) n-pentyl,
 - (3) cyclobutylmethyl,
 - (4) cyclopentylmethyl,
 - 10 (5) cyclohexylmethyl,
 - (6) benzyl,
 - (7) 4-chlorobenzyl,
 - (8) 4-methylbenzyl,
 - (9) 4-fluorobenzyl,
 - 15 (10) 4-methoxybenzyl, and
 - (11) (5-chloro-2-pyridyl)methyl;
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20 7. The compound according to Claim 2, wherein R^d is selected from:

- (1) C₄₋₆cycloalkyl,
 - (2) aryl,
 - (3) heteroaryl;
- wherein R^d may be unsubstituted or substituted with one or two substituents selected from R^h,
- 25 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

30 8. The compound according to Claim 7, wherein R^d is selected from:

- (1) phenyl,
 - (2) pyridyl, and
 - (3) pyrimidinyl,
- wherein R^d may be unsubstituted or substituted with one or two substituents selected from R^h;
- 35 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. The compound according to Claim 8, wherein R^d is selected from:

- (1) phenyl,
- 5 (2) 4-chlorophenyl,
- (3) 3-chlorophenyl,
- (4) 3,5-difluorophenyl,
- (5) 3,5-dichlorophenyl,
- (6) 2-pyridyl,
- 10 (7) 5-chloro-2-pyridyl,
- (8) 6-methyl-2-pyridyl,
- (9) 5-trifluoromethyl-2-pyridyl,
- (10) 4-trifluoromethyl-2-pyridyl,
- (11) 4-trifluoromethyl-2-pyrimidyl, and
- 15 (12) 6-trifluoromethyl-4-pyrimidyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. The compound according to Claim 1, selected from:

- (1) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl]-2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanamide;
- 20 (2) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl]-2-(2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (3) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-(3-pyridyl)propyl]-2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanamide;
- 25 (4) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl]-2-(3,5-difluorophenoxy)-2-methylpropanamide;
- (5) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-phenyl-1-methylpropyl]-2-(3,5-dichlorophenoxy)-2-methylpropanamide;
- (6) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl]-2-(3-chlorophenoxy)-2-methylpropanamide;
- 30 (7) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3,5-difluorophenyl)-1-methylpropyl]-2-(2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (8) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenyl-propyl]-2-(5-chloro-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;

- (9) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl]-2-(6-methyl-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (10) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl]-2-(phenyloxy)-2-methylpropanamide;
- 5 (11) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl]-2-(5-trifluoromethylpyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (12) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (13) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-cyanophenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 10 (14) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (15) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(5-methyl-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 15 (16) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(5-cyano-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (17) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-methylphenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (18) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-phenyl-1-methylpropyl]-2-(4-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 20 (19) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-phenyl-1-methylpropyl]-2-(4-trifluoromethyl-2-pyrimidyloxy)-2-methylpropanamide;
- (20) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-(thiophen-3-yl)propyl]-2-(5-chloro-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 25 (21) *N*-[3-(5-chloro-2-pyridyl)-2-phenyl-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (22) *N*-[3-(4-methyl-phenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyloxy)-2-methylpropanamide;
- (23) *N*-[3-(4-fluoro-phenyl)-2-(3-cyano-phenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 30 (24) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(1-indolyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-oxypyridine-2-yl)-2-methylpropanamide;
- (25) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(7-azaindol-N-yl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;

- (26) *N*-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(1-indoliny)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (27) *N*-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(*N*-methyl-anilino)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 5 (28) *N*-[3-(4-methoxy-phenyl)-2-(3-cyano-phenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (29) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-cyanophenyl)-1-methylpropyl]-2-(6-trifluoromethyl-4-pyrimidyloxy)-2-methylpropanamide;
- (30) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-1,4-dimethylpentyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 10 (31) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(1-oxido-5-cyano-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (32) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-3-cyclobutyl-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 15 (33) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-1-methyl-heptyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (34) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-3-cyclopentyl-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (35) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-3-cyclohexyl-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 20 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. The compound according to Claim 9, wherein R^d is 5-trifluoromethyl-2-pyridyl;
- 25 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. The compound according to Claim 11 selected from:
- (1) *N*-[(3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-2-phenylpropyl)-2-(5-trifluoromethylpyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 30 (2) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (3) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-cyanophenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (4) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 35

- (5) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(5-methyl-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (6) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(5-cyano-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 5 (7) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-methylphenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (8) *N*-[3-(5-chloro-2-pyridyl)-2-phenyl-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (9) *N*-[3-(4-fluoro-phenyl)-2-(3-cyano-phenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 10 (10) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(1-indolyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-oxypyridine-2-yl)-2-methylpropanamide;
- (11) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(7-azaindol-N-yl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 15 (12) *N*-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(1-indoliny)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (13) *N*-[3-(4-chloro-phenyl)-2-(*N*-methyl-anilino)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (14) *N*-[3-(4-methoxy-phenyl)-2-(3-cyano-phenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 20 (15) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-1,4-dimethylpentyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (16) *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(1-oxido-5-cyano-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 25 (17) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-3-cyclobutyl-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (18) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-1-methyl-heptyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- (19) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-3-cyclopentyl-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;
- 30 (20) *N*-[2-(3-cyanophenyl)-3-cyclohexyl-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. A composition comprising a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. The use of a compound according to Claim 1,
5 for the manufacture of a medicament useful for the treatment of a disease mediated by the Cannabinoid-1 receptor in a human patient in need of such treatment.

15. The use according to Claim 14 wherein the disease mediated by the Cannabinoid-1 receptor is an eating disorder associated with excessive food
10 intake.

16. The use according to Claim 15 wherein the eating disorder associated with excessive food intake is obesity.

15 17. The use of a compound according to Claim 1 for the manufacture of a medicament for the prevention of obesity in a person at risk therefor.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

TÍTULO DE LA INVENCION
AMIDAS SUSTITUÍDAS ACTIVAS EN EL RECEPTOR CANABINOIDE-1

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Nuevos compuestos de la Fórmula estructural (I) son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de Canabinoide-1 (CB1) y son útiles en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor CB1. Los compuestos de la presente Invención son útiles como drogas de acción central en el tratamiento de psicosis, déficits de memoria, desórdenes de reconocimiento, migraña, neuropatía, desórdenes neuro-inflamatorios incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre, y secuelas inflamatorias de encefalitis viral, accidentes cerebrales vasculares, y trauma de cráneo, anomalías de ansiedad, stress, epilepsia, enfermedad de Parkinson, desórdenes en los movimientos y esquizofrenia. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de desórdenes por abuso de sustancias, tratamiento de obesidad o desórdenes alimenticios, así como para el tratamiento de asma, estreñimiento, pseudo-obstrucción crónica intestinal, y cirrosis de hígado.

20

25

30

35

TÍTULO DE LA INVENCION

21046Y2S

AMIDAS SUSTITUÍDAS ACTIVAS EN EL RECEPTOR CANABINOIDE-1

5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

No aplicable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Marijuana (*Cannabis sativa L.*) y sus derivados han sido utilizados desde hace siglos para fines medicinales y recreativos. Se ha determinado que un ingrediente importante en la marijuana y el hashish es el Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC). Investigación en detalle ha revelado que la acción biológica del Δ^9 -THC y otros miembros de la familia canabinoide ocurre a través de dos receptores con proteína G denominados CB1 y CB2. El receptor CB1 se encuentra primariamente en los sistemas nerviosos centrales y periféricos y en menor grado en diversos órganos periféricos. El receptor CB2 se encuentra primariamente en tejidos y células linfoides. Se han identificado tres ligantes endógenos para los receptores canabinoides derivados de ácido araquidónico (anandamida, 2-araquidonilo glicerol, y 2-araquidonilo glicerol éter). Cada uno de éstos es un agonista con actividades similares al Δ^9 -THC, incluyendo sedación, hipotermia, inmovilidad intestinal, antinoconcepción, analgesia, catalepsia, anti-emesis, y estímulo del apetito.

20 Los genes para los respectivos receptores canabinoides han sido todos interrumpidos en ratones. Los ratones tratados con receptor CB1^{-/-} aparecieron normales y fértiles. Fueron resistentes a los efectos de Δ^9 -THC y demostraron una intensa reducción de las propiedades reforzadoras de morfina y la severidad del síndrome de retiro de tratamiento. También demostraron actividad motora reducida e hipoalgesia. La exposición excesiva a Δ^9 -THC puede conducir a extra calentamiento, psicosis, hipotermia, pérdida de memoria y sedación. Existe al menos un modulador CB1 caracterizado como agonista inverso o antagonista, N-(1-piperidinilo)-5-(4-clorofenilo)-1-(2,4-diclorofenilo)-4-metilpirazol-3-carboxamida (SR141716A), en ensayos clínicos para tratamiento de desórdenes en la alimentación en esta fase. Continúan requiriéndose potentes moduladores CB1 de reducido peso molecular que posean propiedades farmacokinéticas y farmacodinámicas adecuadas, para ser usados como productos farmacéuticos humanos.

35

 El tratamiento de asma con moduladores de receptor CB1 (tales como agonistas inversos CB1) es apoyado por el hallazgo de que los receptores canabinoides presinápticos median la inhibición de liberación de noradrenalina (en el pulmón del conejo de Indias) (Europ. J. of Pharmacology, 2001, 431 (2), 237-244).

El tratamiento de cirrosis del hígado con moduladores de receptor CB1 es apoyado por el hallazgo de que un modulador de receptor CB1 revertirá la baja presión observada en ratas con cirrosis de hígado inducida por tetracloruro de carbono y reducirá el elevado flujo mesentérico de la sangre y la presión portal de vena (Nature Medicine, 2001, 7 (7), 827-832).

Las patentes US Patents US 5,624,941 y US 6,028,084, PCT Application Nos. WO98/43636 y WO98/43635, y EPO Application No. EP-658546 revelan pirazoles sustituidos con actividad contra receptores canabinoides

PCT Application Nos. WO98/31227 y WO98/41519 también revelan pirazoles sustituidos que poseen actividad contra los receptores canabinoides.

PCT Application Nos. WO98/37061, WO00/10967, y WO00/10968 revelan sulfonamidas éter diarilos con actividad contra los receptores canabinoides.

PCT Application Nos. WO97/29079 y WO99/02499 revelan alcoxiesoindolones y alcoxiquinolones como poseedores de actividad contra los receptores canabinoides.

US Patent US 5,532,237 revela derivados N-benzoil-indole como poseedores de actividad contra los receptores canabinoides.

US Patents US 4,973,587, US 5,013,837, US 5,081,122, y US 5,112,820, US 5,292,736 revelan derivados de aminoalquilindole como poseedores de actividad contra los receptores canabinoides.

La publicación PCT WO 01/58869 revela pirazoles pirroles y moduladores de receptores canabinoides imidazoles de utilidad para el tratamiento de trastornos respiratorios y no-respiratorios asociados con la activación de leucocitos.

Las publicaciones PCT WO 01/64632, 01/64633, y 01/64634 asignadas a Aventis son dirigidas a derivados de acetidina como antagonistas de canabinoides.

Schultz, E.M, *et al.* J. Med Chem. 1967, 10, 717 y Pines, S. H. *et al.* J. Med. Chem. 1967, 10, 725 revelan ácidos maleámicos afectando colesterol de plasma y excreción de penicilina.

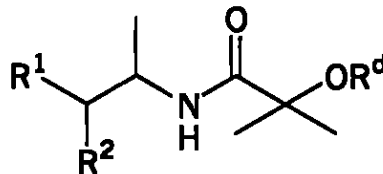
Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de Canabinoide-1 (CB1) y son de utilidad en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor de Canabinoide-1 (CB1). En particular, compuestos de la presente invención son antagonistas o agonistas inversos del receptor CB1. La invención trata del uso de estos compuestos para modular el receptor de Canabinoide-1 (CB1). Como tal, los compuestos de la presente invención son útiles como drogas de acción central en el tratamiento de psicosis, déficit de memoria, desórdenes cognitivos, migraña, neuropatía, desórdenes neuro-inflamatorios incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre y las secuelas inflamatorias de encefalitis viral, accidentes vasculares cerebrales y traumatosis

craneal, desórdenes de ansiedad, stress, epilepsia, enfermedad de Parkinson, dificultades y trastornos en el movimiento, y esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de abusos de sustancias, particularmente de opiáceos, alcohol, marijuana y nicotina. Los compuestos son también útiles para el
 5 tratamiento de desórdenes de alimentación mediante inhibición de la ingestión excesiva de alimentos y la obesidad resultante y complicaciones asociadas. Los compuestos son también de utilidad para el tratamiento de estreñimiento y pseudo-obstrucción intestinal crónica, además del tratamiento de asma, y de cirrosis del hígado.

10

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención trata de nuevas amidas sustituidas de la Fórmula general I :



15

(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que son antagonistas o agonistas inversos del receptor de Canabinoide-1 (CB1) y son de utilidad en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor del Canabinoide-1 (CB1). La invención trata del uso de estos nuevos compuestos para antagonizar
 20 selectivamente el receptor de Canabinoide-1 (CB1). Como tal, compuestos de la presente invención son útiles como drogas de acción central en el tratamiento de psicosis, déficits de memoria, desórdenes de reconocimiento, migrañas, neuropatía, desórdenes neuro-inflamatorios incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre y las secuelas inflamatorias de encefalitis viral, accidentes vasculares
 25 cerebrales y traumatosis craneal, desórdenes de ansiedad, stress, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos en el movimiento y esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de desórdenes causados por abuso de sustancias, particularmente opiáceos, alcohol, marijuana, y nicotina, incluyendo el cesar de fumar. Los compuestos son también de utilidad en el tratamiento de
 30 obesidad o desórdenes asociados con la ingestión excesiva de alimentos. También son útiles para el tratamiento de estreñimiento y pseudo-obstrucción intestinal crónica. Los compuestos son también útiles en el tratamiento de cirrosis del hígado. Los compuestos son también de utilidad en el tratamiento de asma.

La presente invención también se refiere al tratamiento de estas condiciones y el uso de compuestos de la presente invención para la producción de un medicamento de utilidad en el tratamiento de estas condiciones. La presente invención también se refiere al tratamiento de estas condiciones mediante una combinación de compuestos de fórmula I y otros productos farmacéuticos disponibles en la actualidad.

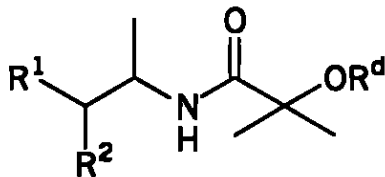
La invención también trata de los nuevos compuestos de fórmula estructural I.

La invención también trata de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos como ingrediente activo.

La invención también trata de los procesos de preparación de los compuestos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos usados en los métodos de la presente invención son representados por el compuesto de fórmula estructural I:



(I)

o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, en la que;

R¹ es seleccionado de:

- (1) cicloheteroalquilo,
- (2) arilo,
- (3) heteroarilo, y
- (4) -NR^aRC;

en la que arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos por uno de los tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^b;

R² es seleccionado de:

- (1) C₁₋₁₀alquilo,
- (2) C₃₋₁₀cicloalquilo-C₁₋₄alquilo,
- (3) arilo-C₁₋₄alquilo, y
- (4) heteroarilo-C₁₋₄alquilo;

en la que cada cicloalquilo, arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^b;

cada R^a es independientemente seleccionado de:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo, y
- (3) -CF₃;

cada R^b es independientemente seleccionado de:

- 5 (1) halógeno,
- (2) ciano,
- (3) trifluorometilo,
- (4) trifluorometoxi,
- (5) C₁-3alquilo, y
- 10 (6) C₁-3alquilo;

R^c es independientemente seleccionado de:

- (1) hidrógeno,
- (2) C₁-6alquilo,
- (3) arilo,
- 15 (4) heteroarilo,
- (5) aril-metilo, y
- (6) heteroaril-metilo,

pudiéndose sustituir o no cada R^c con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^h;

R^d es seleccionado independientemente de:

- 20 (1) cicloalquilo,
- (2) arilo, y
- (3) heteroarilo,

pudiéndose sustituir o no cada R^d con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^h;

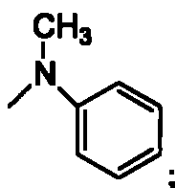
cada R^h es independientemente seleccionado de:

- 25 (1) halógeno,
- (2) C₁-3alquilo,
- (3) -CN, y
- (4) -CF₃,

en los que cuando los grupos piridilo no son sustituidos en el nitrógeno, se encuentran
30 opcionalmente presentes como N-óxido.

En una aplicación de la presente invención, R^l es seleccionado de:

- (1) fenilo,
- (2) piridilo,
- (3) indolilo,
- 35 (4) 7-aza-indolilo,
- (5) tiofenilo, y
- (6)

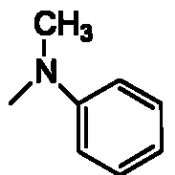


en la que cada arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R^b , y cada piridilo está opcionalmente presente como N-óxido.

5 En una clase de esta aplicación de la presente invención, R^1 es seleccionado de:

- (1) fenilo,
- (2) 3-cianofenilo,
- (3) 3-metilfenilo,
- 10 (4) 3,5-difluorofenilo,
- (5) 3-piridilo,
- (6) 5-cloro-3-piridilo,
- (7) 5-metil-3-piridilo,
- (8) 5-ciano-3-piridilo,
- 15 (9) 1-óxido-5-ciano-3-piridilo,
- (10) 1-indolilo,
- (11) 7-aza-indol-N-ilo,
- (12) 2-tiofenilo, y
- (13)

20



En una subclase de esta clase de la presente invención, R^1 es 5-ciano-3-piridilo.

25 En otra aplicación de la presente invención, R^2 es seleccionado de:

- (1) C₁-6alquilo,
- (2) C₃-6cicloalquilmetilo,
- (3) fenilmetilo,
- (4) heteroarilmetilo,

30 en la que cada cicloalquilo, fenilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^b .

En una clase de esta aplicación de la presente invención, R^2 es seleccionado de:

- (1) C₁-6alquilo,

- (2) C₄₋₆cicloalquilmetilo,
- (3) fenilmetilo,
- (4) piridilo,

5 en la que cada cicloalquilo, fenilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de R^b.

En una subclase de esta clase de la presente invención, R² es seleccionado de:

- (1) 2-metilpropilo,
- (2) n-pentilo,
- 10 (3) ciclobutilmetilo,
- (4) ciclopentilmetilo,
- (5) ciclohexilmetilo,
- (6) benzilo,
- (7) 4-clorobenzilo,
- 15 (8) 4-metilbenzilo,
- (9) 4-fluorobenzilo,
- (10) 4-metoxibenzilo, y
- (11) (5-cloro-2-piridil)metilo.

20 En una aplicación de la presente invención, cada R^a es independientemente seleccionado de :

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo, y
- (3) -CF₃.

25 En una clase de esta aplicación de la presente invención, cada R^a es independientemente seleccionado de :

- (1) hidrógeno, y
- (2) metilo.

En una aplicación de la presente invención, cada R^b es independientemente seleccionado de:

- 30 (1) halógeno,
- (2) ciano,
- (3) C₁₋₃alquiloxy y
- (4) C₁₋₃alquilo.

35 En una clase de esta aplicación de la presente invención, cada R^b es independientemente seleccionado de:

- (1) fluoro,
- (2) cloro,
- (3) bromo,
- (4) yodo,
- 40 (5) ciano,

- (6) metoxi, y
- (7) metilo.

En una subclase de esta clase, cada R^b es independientemente seleccionado de:

- 5 (1) fluoro,
- (2) cloro,
- (3) ciano,
- (4) metoxi, y
- (5) metilo.

10 En una aplicación de la presente invención, cada R^c es independientemente seleccionado de:

- (1) hidrógeno,
- (2) C_{1-6} alquilo,
- (3) fenilo,
- 15 (4) piridilo,
- (5) benzilo, y
- (6) piridilo-metilo;

cada R^c puede ser sustituido o no sustituido con un sustituyente seleccionado de R^h .

En una clase, R^c es fenilo.

20 En una aplicación de la presente invención, R^d es seleccionado de:

- (1) C_{4-6} cicloalquilo,,
- (2) arilo, y
- (3) heteroarilo,

en la que R^d puede ser sustituido o no sustituido con dos sustituyentes seleccionados de R^h .

25 En una clase de la presente invención, R^d es seleccionado de:

- (1) fenilo,
- (2) piridilo, y
- (3) pirimidinilo,

30 en la que R^d puede ser sustituido o no con uno o dos sustituyentes seleccionados de R^h .

En una subclase de la presente invención, R^d es seleccionado de:

- (1) fenilo,
- (2) 4-clorofenilo,
- 35 (3) 3-clorofenilo,
- (4) 3,5-difluorofenilo,
- (5) 3,5-diclorofenilo,
- (6) 2-piridilo,
- (7) 5-cloro-2-piridilo,
- 40 (8) 6-metilo-2-piridilo,

- (9) 5-trifluorometilo-2-piridilo,
- (10) 4-trifluorometilo-2-piridilo,
- (11) 4-trifluorometilo-2-pirimidilo, y
- (12) 6-trifluorometilo-4-pirimidilo.

5 En otra subclase de la presente invención, R^d es 5-trifluorometilo-2-piridilo.

En una aplicación de la presente invención, cada R^h es independientemente seleccionado de:

- (1) halógeno,
- (2) C_{1-3} alquilo,
- 10 (3) -CN, y
- (4) -CF₃.

En una clase de esta aplicación, cada R^h es independientemente seleccionado de:

- (1) fluoro,
- 15 (2) cloro,
- (3) metilo,
- (4) -CN, y
- (5) -CF₃.

20 Nuevos compuestos particulares que puedan ser empleados en los métodos, usos y composiciones de la presente invención, incluyen:

- (1) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(4-clorofenilo)-2-metilpropanamida;
- (2) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(2-piridilo)-2-metilpropanamida;
- 25 (3) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metilo-2-(3-piridilo)propilo]-2-(4-clorofenilo)-2-metilpropanamida;
- (4) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanamida;
- (5) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(3,5-diclorofenilo)-2-metilpropanamida;
- 30 (6) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3-clorofenilo)-2-metilpropanamida;
- (7) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(3,5-difluorofenilo)-1-metilpropilo]-2-(2-piridilo)-2-metilpropanamida;
- 35 (8) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metil-2-fenil-propilo]-2-(5-cloro-2-piridilo)-2-metilpropanamida;
- (9) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metil-2-fenilpropilo]-2-(6-metil-piridilo)-2-metilpropanamida;
- (10) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metil-2-fenilpropilo]-2-(fenilo)-2-metilpropanamida;

40

- (11) *N*-[(3-(4-clorofenilo)-1-metil-2-fenilpropilo]-2-(5-trifluorometilopiridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (12) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluorometilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (13) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(3-cianofenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluorometilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (14) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluorometilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (15) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(5-metil-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluorometilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (16) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluorometilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (17) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(3-metilfenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluorometilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (18) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(4-trifluorometilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (19) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(4-trifluorometilo-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- (20) *N*-[3-(4-clorofenilo)-1-metilo-2-(tiofen-3-il)propilo]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (21) *N*-[3-(5-cloro-2-piridilo)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(5-trifluorometilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (22) *N*-[3-(4-metilo-fenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(4-trifluormetilo-feniloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (23) *N*-[3-(4-fluoro-fenilo)-2-(3-ciano-fenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (24) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(1-indolil)-1-metilo]propilo]-2-(5-trifluormetilo-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida;
- (25) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metilo]propilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (26) *N*-[3-(4-cloro-fenilo)-2-(1-indolinil)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (27) *N*-[3-(4-cloro-fenilo)-2-(*N*-metil-anilin)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 (28) *N*-[3-(4-metoxi-fenilo)-2-(3-ciano-fenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (29) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(3-cianofenilo)-1-metilpropilo]-2-(6-trifluormetilo-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- (30) *N*-[2-(3-cianofenilo)-1,4-dimetilpentilo]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 40

- (31) N-[3-(4-clorofenilo)-2-(1-oxido-5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (32) N-[2-(3-cianofenilo)-3-ciclobutilo-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (33) N-[2-(3-cianofenilo)-1-metilo-heptilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (34) N-[2-(3-cianofenilo)-3-cyclopentil-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (35) N-[2-(3-cianofenilo)-3-ciclohexil-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 y sales de éstos farmacéuticamente aceptables.

“Alquilo”, así como otros grupos con el prefijo “alc-q”, tales como alcoxi y alcalnoil, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o de ramales o combinaciones de éstas. Entre los ejemplos de alquilos figuran el metilo, etilo, propilo, esopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo heptilo, octilo, nonilo, y similares.

15

“Cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos saturados de puente mono- o bicíclico, cada uno de ellos con 3 a 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilos figuran ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

20

“Ariilo” significa anillos mono- o bicíclicos aromáticos que sólo contienen átomos de carbono. Los ejemplos de ariilo incluyen el fenilo, naftilo, y similares.

“Heteroarilo” significa anillo aromático mono o bicíclico que contiene al menos heteroátomos seleccionados de N, O y S, con cada anillo conteniendo 5 a 6 átomos. Ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, esoquinolilo, imidazotiazolilo, y similares. En particular, “heteroarilo” incluye piridilo, pirimidilo, y tiofenilo. El anillo heteroarilo puede ser sustituido en uno o más átomos de carbono o de nitrógeno.

25

30

“Cicloheteroalquilo” significa anillos mono- o bicíclicos o saturados de puente que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, cada uno de los antedichos anillos con 3 a 10 átomos en los que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. El término también incluye heterociclo monocíclico fundido a un grupo ariilo o heteroarilo en el que el punto de unión se encuentra en la porción no aromática. Entre los ejemplos de “cicloheteroalquilo” figuran el indolilo, azaindolilo y similares. El anillo de cicloheteroalquilo puede ser sustituido en los anillos de carbono y/o de nitrógeno.

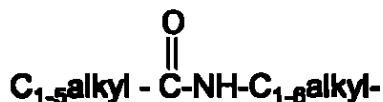
35

40

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando ocurra una variable (tal como R¹, R^d, etc.) más de una vez en un constituyente o en fórmula I, su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en cada una de las otras ocurrencias. Adicionalmente, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permitidas solamente si resultan en compuestos estables.

Bajo nomenclatura estándar utilizada en toda esta representación, la porción terminal del lado de cadena designado es discreta en primer lugar, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente C₁₋₅ alquilocarbonilamino C₁₋₆ alquilo es equivalente a



Al elegir compuestos de la presente invención, la persona de pericia ordinaria en el arte, reconocerá que diversos sustituyentes, o sea R¹, R², etc., habrán de ser elegidos en conformidad con bien conocidos principios de conectividad y estabilidad de estructura química. El término "sustituido" será considerado como incluyendo múltiples grados de sustitución con un sustituyente probado. Cuando se mencionen o indiquen múltiples medios sustituyentes, el compuesto sustituido podrá ser independientemente sustituido por uno o más de los medios antedichos, en singular o en plural. Se entiende por independientemente sustituido, que los (dos o más) sustituyentes puedan ser iguales o diferentes.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por lo tanto ocurrir como compañeros de racimo y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención está orientada a comprender todas estas formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

Algunos de los compuestos aquí descritos contienen dobles enlaces olefinicos, y al menos que se especifique de otra forma, se considera que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

Tautómeros son definidos como compuestos que experimentan rápidos cambios de protones de un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos aquí pueden existir como tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Tal puede ser el ejemplo de ketona y su forma enol denominada tautómeros keto-enol. Los tautómeros individuales, así como mezclas de éstos, van incorporados con compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser separados en pares diastereoisoméricos de enantiómeros, por ejemplo por cristalización fraccional de un solvente adecuado tal como MeOH ó EtOAc ó una mezcla de éste. El par de

enantiómeros así obtenido puede ser separado en estereoisómeros individuales por medios convencionales, como por ejemplo el uso de una amina ópticamente activa como agente resolvente o una columna quiral HPLC.

Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la
5 Fórmula I general, podrá ser obtenido por síntesis estereoespecífica utilizando materiales iniciales puramente ópticos o reagentes de configuración conocida.

Generalmente resulta preferible administrar compuestos de la presente invención como formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas pueden ser separadas en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de una
10 serie de métodos convencionales. Entre estos figura la cromatografía quiral, derivatización en un auxiliar quiral seguido de separación por cromatografía o cristalización, y cristalización fraccional de sales diastereoméricas.

Aún más, algunas de las formas cristalinas para compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tal se intenta incluirlas
15 en la presente invención. Adicionalmente, algunos de los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con agua o solventes orgánicos comunes. Tales solvatos entran dentro del alcance de esta invención.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables o ácidos, incluyendo
20 bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las de aluminio, amoníaco, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, zinc, y similares. De preferencia particular son las de amoníaco, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases no-orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de
25 aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, aminas cíclicas incluyendo las sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio de iones básicos tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina,
30 glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropiloamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetiloamina, tripropiloamina, trometamina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye todas las sales aceptables tales como acetato, lactobionato, benzenesulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato,
35 maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilobromuro, bromuro, metilnitrato, edetato cálcico, metilosulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amoníaco, dihidrocloruro, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato,

poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, hidrobromuro, tannato, hidrocloreuro, tartrato, hidroxinaftoato, teocato, yoduro, tosilato, isotionato, trietioduro, lactato, panoato, valerato y similares, que puedan ser usados en forma de
5 dosis para modificar las características de solubilidad o de hidrólisis o pueden ser utilizados en Formulaciones de liberación sostenida o pro-droga.

Se entenderá que, según utilizadas aquí, las referencias a los compuestos de Fórmula I también incluirán las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor
10 CB1. En particular, los compuestos de Fórmula estructural I son antagonistas o agonistas inversos del receptor CB1.

Un "agonista" es un compuesto (hormona, neurotransmisor o compuesto sintético) que se liga a un receptor, induciendo un cambio de conformación en el receptor, que a su vez produce una respuesta tal como
15 contracción, relajación, secreción, cambio en actividad de enzima, etc. similar a la elicitada por ligante(s) para el agonista fisiológicamente pertinente a ese receptor. Un "antagonista" es un compuesto que atenúa el efecto de un agonista. Un "agonista inverso" es un compuesto que actúa sobre un receptor pero produce el efecto opuesto al producido por el agonista del receptor particular.

20 Compuestos de esta invención son moduladores del receptor CB1y como tal son útiles como drogas de acción central en el tratamiento de psicosis, déficit de memoria, desórdenes de reconocimiento, migraña, neuropatía, trastornos neuro-inflamatorios incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre, y las secuelas inflamatorias de encefalitis viral, accidentes cerebrales vasculares, y
25 traumatosis craneal, ansiedad, stress, epilepsia, enfermedad de Parkinson, dificultades de movimiento y esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de desórdenes debidos al abuso de sustancias, particularmente opiáceos, alcohol, marijuana, y nicotina. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de la obesidad o desórdenes en la alimentación asociados con ingestión excesiva de
30 comida y complicaciones asociadas. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de estreñimiento y pseudo obstrucción crónica intestinal. Los compuestos son también de utilidad para el tratamiento de cirrosis del hígado. Los compuestos son útiles también para el tratamiento de asma.

Los términos "administración de, " y/o "administrando un" compuesto
35 deberán ser interpretados como proveyendo un compuesto de la invención o una pro-droga de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

La administración de un compuesto de Fórmula I estructural para practicar los métodos presentes de terapia es llevada a cabo administrando una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I estructural al paciente que requiera
40 dicho tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica según

los métodos de la presente invención es determinada con la aplicación de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad efectiva de un compuesto individual es determinada, en el análisis final, por el médico encargado del caso, pero dependerá de factores tales como el de exactitud de la enfermedad a tratar, la severidad de la enfermedad y otras enfermedades o condiciones que pueda sufrir el paciente, la ruta elegida de administración, otras drogas y tratamientos que el paciente pueda requerir concomitantemente, y cualesquiera otros factores a juicio del médico.

Las utilidades de los presentes compuestos en estas enfermedades o desórdenes pueden ser demostradas en modelos de enfermedades de animales que han sido mencionados en el material publicado. A continuación se enumeran algunos ejemplos de tales modelos de enfermedad en animales: a) supresión de ingestión de alimentos y pérdida de peso resultante en ratas (Life Sciences 1998, 63, 113-117); b) reducción de ingestión de alimentos dulces en la dieta de marmosetas (Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181); c) reducción de la ingestión de sucrosa y etanol en ratones (Psychopharm. 1997, 132, 104-106); d) actividad motora incrementada y preparación del nido en ratas (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30); e) espontánea actividad locomotora en ratones (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); f) reducción en la auto-administración de opiáceos en ratones (Sce. 1999, 283, 401-404); g) hiporespuesta bronquial en ovejas y conejos de Indias como modelos de diversas fases de asma (véase por ejemplo W. M. Abraham et al., "α4-mediación Integrins de respuestas bronquiales inducidas por antígeno y prolongada hiporespuesta en pasajes de aire en ovejas." J. ClEn. Envest. 93, 776 (1993) y A. A. Y. Melne y P. P. Pepor, "Role de VLA-4 Integrin en recogida de leucocitos e hiporespuesta bronquial en el conejo de Indias." Eur. J. Pharmacol., 282, 243 (1995)); h) mediación del estado vasodilatado en cirrosis avanzada del hígado inducida por tetracloruro de carbono (Nature Medecine, 2001, 7 (7), 827-832); e) estreñimiento inducido por amitriptilina en monos *cinomolgus* benefeciosa para la evaluación de laxantes (Biol. Pharm. Bulletin (Japan), 2000, 23(5), 657-9); j) neuropatología de pseudo obstrucción intestinal crónica y modelos animales relacionados a la neuropatología de pseudo-obstrucción intestinal crónica (Journal de Pathology (England), 2001, 194 (3), 277-88).

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de Fórmula I variará, por supuesto, según la naturaleza de la severidad de la condición a ser tratada y el particular compuesto de Fórmula I y su ruta de administración. También variará según la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria oscilará en la gama de aproximadamente 0,001 mg a unos 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente de 0,01 mg a unos 50 mg por kg, y más preferido aún, de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis sencillas o divididas. Por otra parte, puede resultar necesario utilizar dosis fuera de estos límites en algunos casos.

Para uso cuando se emplea una composición para administración intravenosa, la dosis adecuada es de ca. 0,001 mg a unos 25 mg (preferiblemente de 0,01 mg a 1 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal por día y para uso preventivo, de ca. 0,1 mg a ca. 100 mg (preferiblemente de ca. 1 mg to ca. 100 mg y más preferido de ca. 1 mg to ca. 10 mg) de compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal por día.

En el caso en que se emplea una composición oral, la dosificación adecuada es de la gama ca. 0,01 mg a ca. 1000 mg de un compuesto de Fórmula I por día, preferiblemente de ca. 0.1 mg a ca. 10 mg por día. Para administración oral, las composiciones son preferiblemente provistas en la forma de tabletas conteniendo de 0,01 a 1.000 mg, preferiblemente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750 ó 1000 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado.

Otro aspecto de la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un agente portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición", es una composición farmacéutica que se intenta comprenda un producto que incluya los ingredientes activos y los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que comprenden el agente portador, así como cualquier producto resultante directa o indirectamente de la combinación, composición o agregado de cualquiera dos o más de los ingredientes o de la desasociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De forma acorde, las composiciones farmacéuticas de la presente invención acaparan cualquier composición efectuada por la mezcla aditiva de un compuesto de Fórmula I, ingrediente(s) adicional(es) activo(s), y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se puede emplear cualquier ruta adecuada de administración para proveer a un mamífero, especialmente humano, de una dosificación efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similar. Las formas de dosificación incluyen tabletas, troches, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I como ingrediente activo o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, y puede también contener un agente portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el agente portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial al recipiente de ésta. En particular, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de farmacéuticamente aceptables bases o bases o ácidos no tóxicos incluyendo bases inorgánicas y orgánicas o ácidos.

Las composiciones incluyen las adecuadas para administración por vía oral, rectal, topical, parenteral (encluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación de aerosol), o administración nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y severidad de las condiciones a ser tratadas y la naturaleza del ingrediente activo. Pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosificación unitaria y preparadas por cualquiera de los métodos mejor conocidos en el arte de farmacia. Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención son convenientemente entregados en la forma de pulverizado de aerosol en paquetes presurizados o nebulizadores. Los compuestos pueden ser también entregados en forma de polvo debidamente formulados y la composición en polvo puede ser inhalada con la ayuda de un dispositivo de inhalación de polvo insuflado. Los sistemas preferidos para inhalación son por aerosol de inhalación de dosis medida (MDE), formulados como una suspensión o solución de un compuesto de Fórmula I en propulsores adecuados, como fluorocarbonos o hidrocarbonos y por inhalación de aerosol de polvo seco (DPE), que puede ser formulado como polvo seco de un compuesto de Fórmula I con o sin excipientes adicionales.

Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de Fórmula I incluyen dispositivos transdermales, aerosoles, cremas, soluciones, ungüentos, gels, lociones, polvos y otros similares. Las composiciones tópicas farmacéuticas conteniendo los compuestos de la presente invención normalmente incluyen ca. 0,005% a 5% por peso del compuesto activo en mezcla añadida con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los parches transdérmicos sobre la piel útiles para administración de los compuestos de la presente invención incluyen desde los bien conocidos a los de práctica ordinaria en el arte de esos productos. Para ser administrados en forma de entrega transdérmica, la administración de dosis deberá ser naturalmente continuada en vez de intermitente a través del régimen de dosificación.

En el uso práctico, los compuestos de Fórmula I pueden ser combinados como ingrediente activo en mezcla de adición más íntima con un agente portador farmacéutico según técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede ser en una diversidad de formas según la preparación deseada para administración, o sea: oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Al preparar las composiciones para cualquier forma de dosificación oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos tales como de agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes de sabor, preservativos, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, ligadores, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y tabletas,

5 prefiriéndose la preparación oral sólida a la líquida. Por su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosificación oral más ventajosa en forma unitaria, en cuyo caso se usan naturalmente agentes portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas mediante técnicas estándar acuosas o no-acuosas.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas (incluyendo formulaciones de aplicación programada o mantenida), píldoras, cápsulas, polvos, gránulos o tabletas conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como polvo o gránulos, o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, emulsión de aceite en agua, o emulsión de agua en aceite, incluyendo elixires, soluciones, suspensiones, jarabes y emulsiones. Tales compuestos pueden ser preparados por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen incorporación gradual del ingrediente activo con el agente portador que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones son preparadas mezclando con adición uniforme e íntima el ingrediente activo con agentes portadores líquidos o sólidos divididos finamente, o ambos métodos, y entonces, si resulta necesario, dándole al producto la forma adecuada para la presentación requerida. Por ejemplo, una tableta podrá ser preparada mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas podrán ser preparadas comprimiéndolas en una máquina apropiada, con el ingrediente activo en forma de flujo libre como el polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un ligante, lubricante, diluyente inerte, o agente activo sobre superficie o dispersante. Las tabletas moldeadas podrán ser producidas moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto de polvo humedecido con un líquido diluyente inerte. En la forma deseada, cada tableta contendrá de 0,01 a 1.000 mg, particularmente 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2.5, 3, 5, 6, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 500, 750 y 1,000 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente a ser tratado, y cada cápsula o tableta contendrá desde ca. 0,01 a 1.000 mg, particularmente 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 3, 5, 6, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 500, 750 y 1,000 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado.

Medios adicionales de administración de los compuestos de la presente invención incluyen: inyección, bolo intravenoso o infusión, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y topical, con o sin oclusión.

Como ejemplo de la invención figura una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos aquí descritos y un agente portador farmacéuticamins.te aceptable. También es ejemplo de la invención una composición farmacéutica hecha mediante la combinación de cualquiera de los compuestos descritos y un agente portador farmacéuticamins.te aceptable.

La ilustración de la invención es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormins.te y un portador farmacéuticamins.te aceptable.

La dosis puede ser admins.istrada en una dosis única diaria o la dosificación diaria total puede ser admins.istrada en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, basándose en las propiedades del compuesto individual seleccionado para admins.istración, la dosis puede ser admins.istrada con mins.os frecuencia; p.ejemplo: semanalmins.te, dos veces a la semana, mins.sualmins.te, etc. La unidad de dosificación será correspondientemins.te mayor para admins.istración mins.os frecuente.

Cuando es administrada a través de rutas intranasales, rutas transdérmicas, supositorios rectales o vaginales, o por una solución intravenosa continua, la admins.istración de dosis será naturalmins.te continua en lugar de intermitente a través del régimins. de dosificación.

A continuación se dan ejemplos de formas de dosificación farmacéutica representativas para los compuestos de Fórmula I:

Suspensión Inyectable (I.M.) mg/mL

Compuesto de Fórmula I	10
Metilocelulosa	5,0
Tween 80	0,5
Benzilo alcohol	9,0
Cloruro de benzalconio	1,0
Agua para inyección a un volumins. total de 1 mL	

Tableta mg/tableta

Compuesto de Fórmula I	25
Celulosa Microcristalina	415
Povidona	14,0
Almidón pregelatinizado	43,5
Estearato de Magnesio	2,5
	500

Cápsula mg/cápsula

Compuesto de Fórmula I	25
------------------------	----

Polvo de Lactosa	573,5
Estearato de Magnesio	1,5
	600

5	<u>Aerosol</u>	<u>Por frasco</u>
	Compuesto de Fórmula I	24 mg
	Lecitina, NF Liq. Conc.	1.2 mg
	Triclorofluorometano, NF	4,025 g
	Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

10

Compuestos de Fórmula I pueden ser utilizados en combinación con otras drogas usadas en el tratamiento/prevencción/supresión o mejoría de las enfermedades o condiciones para las que los compuestos de Fórmula I son útiles. Las otras drogas pueden ser administradas por la ruta y en la cantidad comúnmente empleada para aquéllas, al mismo tiempo o en secuencia con un compuesto de Fórmula I. Cuando se utilice un compuesto de Fórmula I contemporáneamente con una o más otras drogas, se prefiere una composición farmacéutica conteniendo dichas drogas en adición al compuesto de Fórmula I. De forma acorde, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más otros ingredientes activos, en adición a un compuesto de Fórmula I. Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden ser combinados con un compuesto de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a: agentes antipsicóticos, agentes de mejora del reconocimiento, agentes anti-migraña, agentes anti-asmáticos, agentes anti-inflamatorios, ansiolíticos, agentes anti-Parkinson, agentes anti-epilépticos, agentes anti-anoréticos, e inhibidores de serotonina de reaplicación, y otros agentes anti-obesidad que pueden ser administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas.

Se apreciará que para el tratamiento o la prevención de desórdenes de la alimentación, incluyendo bulimia nerviosa y desórdenes incontenibles, se puede utilizar un compuesto de la presente Invención en conjunción con otros agentes anoréticos.

La presente invención también provee un método para el tratamiento o prevención de desórdenes de la alimentación, el cual comprende la administración a un paciente en necesidad de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de agente anorético, de forma que juntos den alivio efectivo

“Obesidad” es una condición en la que existe un exceso de grasa corporal. La definición operacional de obesidad se basa en el Índice de Masa Corporal (BMI), que se calcula en términos de peso corporal por altura en metros cuadrados (kg/m^2). La “obesidad” se refiere a una condición en la que un

individuo con buena salud en otros sentidos tiene un índice de Masa Corporal (BMI) superior o igual a 30 kg/m^2 , o una condición en la que un sujeto con al mins.os una co-morbosidad tiene un BMI mayor o equivalente a 27 kg/m^2 . Un “sujeto obeso” es un individuo de buena salud en otros sentidos con un Índice de Masa Corporal (BMI) mayor o equivalente a 30 kg/m^2 o un sujeto con al mins.os una co-morbosidad con un BMI mayor o equivalente a 27 kg/m^2 . Un “sujeto en riesgo de obesidad” es aquél de buena salud en otros sentidos con un BMI de 25 kg/m^2 a mins.os de 30 kg/m^2 o uno con al mins.os una co-morbosidad con un BMI de 25 kg/m^2 a mins.os de 27 kg/m^2 .

Los riesgos incremns.tados asociados con la obesidad se presentan en un Índice de Masa Corporal (BMI) en asiáticos. En los países de Asia, incluyendo Japón, la “obesidad” se refiere a una condición en la que un sujeto con al mins.os una co-morbosidad inducida o relacionada con obesidad que requiera reducción de peso o que sería mejorada por reducción de peso, posee un BMI mayor o equivalente a 25 kg/m^2 . En los países de Asia, incluyendo Japón, un “sujeto obeso” se refiere a una condición en la que un sujeto con al mins.os una co-morbosidad inducida o relacionada con obesidad que requiera reducción de peso o que sería mejorada por reducción de peso, posee un BMI mayor o equivalente a 25 kg/m^2 . En países de Asia, un “sujeto con riesgo de obesidad” es un sujeto con un BMI superior a 23 kg/m^2 y mins.os de 25 kg/m^2 .

Según utilizado aquí, el términs.o “obesidad” se intenta que cubra todas las antedichas definiciones de obesidad.

Co-morbosidades inducidas por obesidad o relacionadas con obesidad incluyen, pero no se limitan a, diabetes, diabetes mellitus – tipo 2 no dependiente de insulina, tolerancia trastornada de glucosa, glucosa trastornada en dieta, síndrome de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hiperuricacidemia, gota, enfermedad de arteria coronaria, infarto de miocardio, angina pectoris, síndrome apnea de sueño, Síndrome de Pickwick, hígado graso, infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico pasajero, desórdenes ortopédicos, artritis deformante, lumbodinia, emmins.iopatía, e infertilidad. En particular, co-morbosidades incluyendo: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia de la glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, diabetes mellitus, y otras condiciones relacionadas con la obesidad.

“Tratamiento” de obesidad (desórdenes relacionados con la obesidad) se refiere a la admins.istración de compuestos o composiciones de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Uno de los resultados del tratamiento puede ser el reducir el peso corporal de un sujeto obeso con relación al peso corporal de ese sujeto inmediatamins.te antes de la admins.istración de los compuestos o composiciones de la presente invención. Otro resultado del tratamiento puede ser la prevención de volver a ganar peso anteriormins.te perdido como resultado de una dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otro resultado del

tratamiento podrá ser el disminuir la ocurrencia de y/o severidad de enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento puede adecuadamente resultar en una reducción de la ingestión de alimentos y calorías, incluyendo una reducción en ingestión total de alimentos, o una reducción en la ingestión de componentes
 5 específicos de la dieta, tales como carbohidratos o grasas; y/o la inhibición de absorción de nutrientes; y/o la inhibición de la reducción de grado metabólico; y por lo tanto, en reducción de peso en pacientes que lo necesitan. El tratamiento también podrá resultar en una alteración del grado metabólico, en lugar de o adicionalmente a, una inhibición de la reducción del grado metabólico; y/o la reducción al mínimo de
 10 la resistencia metabólica normalmente resultante de la pérdida de peso.

"Prevención" (de obesidad y desórdenes relacionados con la obesidad) se refiere a la administración de compuestos o composiciones de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un individuo con riesgo de obesidad. Un resultado de prevención podrá ser la reducción del peso corporal de un
 15 sujeto con riesgo de obesidad relativo al peso corporal de dicho sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos o composiciones de la presente invención. Otro resultado de prevención puede ser el evitar volver a ganar peso anteriormente perdido como resultado de una dieta, ejercicio o farmacoterapia. Otro resultado preventivo podrá ser la prevención de ocurrencia de obesidad si el
 20 tratamiento es administrado antes del comienzo de la condición de obesidad en un sujeto con riesgo de obesidad. Otro resultado preventivo podrá ser la disminución de ocurrencia y/o severidad de desórdenes relacionados con obesidad si el tratamiento es administrado antes del comienzo de la condición de obesidad en un sujeto con riesgo de obesidad. Aún más, si el tratamiento es iniciado en sujetos ya obesos, el
 25 tratamiento podrá impedir la ocurrencia, progresión o severidad de desórdenes relacionados con obesidad, tales como, pero no limitándose a, arteriosclerosis, diabetes Tipo II, enfermedad poliquística de ovario, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, desórdenes dermatológicos, hipertensión, resistencia a insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y colelitiasis.

Los desórdenes relacionados a la obesidad son asociados con, causados por, o resultantes de obesidad. Entre los ejemplos de desórdenes relacionados con la obesidad se pueden incluir: calentamiento excesivo y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, endometriosis, cáncer de próstata y de colon, osteoartritis, apnea
 35 de sueño obstructiva, colelitiasis, piedra en la vesícula biliar, enfermedad cardíaca, ritmo anormal de corazón y arritmias, infarto de miocardio, fallo de congestión cardíaca, enfermedad de coronaria cardíaca, muerte repentina, infarto, enfermedad de ovario poliquística, craneofaringioma, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Frohlich, deficiencia de GH, variante normal de baja estatura, Síndrome de Turner, y
 40 otras condiciones patológicas que muestra reducida actividad metabólica o una

reducción del uso de energía en descanso como porcentaje del total de masa libre de grasa, tal como el caso de niños con leuquemia linfoblástica aguda. Otros ejemplos de desórdenes relacionados con obesidad son: síndrome metabólico, también conocido como Síndrome X, síndrome de resistencia a insulina, disfunción sexual y reproductora, tal como infertilidad, hipogonadismo en machos e hirsutismo en hembras, desórdenes de motilidad gástrica tales como reflujo gastro-esofágico relacionado con obesidad, desórdenes respiratorios tal como síndrome de obesidad-hipoventilación (Síndrome de Pickwick) desórdenes cardiovasculares, inflamación tal como la sistémica de vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricaemia, dolor en la base de la columna, enfermedad de la vesícula biliar, gota, y cáncer del riñón. Las composiciones de la presente invención también son útiles para la reducción del riesgo de los resultados secundarios de la obesidad, tales como la reducción del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.

El término "diabetes", según utilizado aquí incluye ambos tipos, diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM, también denominada diabetes Tipo I) y diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM, también conocido como diabetes Tipo II). Diabetes Tipo I, o diabetes dependiente de insulina, es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula el uso de glucosa. Diabetes Tipo II, o diabetes independiente de insulina (o sea: diabetes mellitus independiente de insulina), con frecuencia ocurre en el caso de niveles normales o incluso elevados de insulina y parece ser resultado de la incapacidad de tejidos a responder de forma apropiada a la insulina. La mayoría de los diabéticos con Tipo II también son obesos. Los compuestos y composiciones de la presente Invención son útiles para el tratamiento de ambos Tipos, I y II, de diabetes. Los compuestos y composiciones son especialmente efectivos para el tratamiento de diabetes Tipo II. Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para el tratamiento o la prevención de diabetes mellitus gestacional.

Según aquí utilizado, el término "desórdenes de abuso de sustancias" incluye dependencia de sustancias o abuso de éstas, con o sin dependencia fisiológica. Las sustancias asociadas con estos desórdenes son: alcohol, anfetaminas (o sustancias como anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, marihuana, nicotina, opioides, fenciclidina (o compuestos como la fenciclidina), sedativo-hipnóticos o benzodiazepinas, y otras (o desconocidas) sustancias y combinaciones de todas éstas anteriores.

En particular, el término "desórdenes por el abuso de sustancias" incluye los desórdenes a causa del retiro de ingestión de drogas tales como el alcohol, con o sin disturbio perceptual; delirio por retiro del alcohol; retiro de la anfetamina; retiro de la cocaína; retiro de la nicotina; retiro de opioide; delirio de retiro de sedativo, hipnótico o ansiolítico; y síntomas del retiro debidos a otras sustancias. Se

apreciará que la referencia al tratamiento de retiro de ingestión de nicotina incluye el tratamiento de síntomas asociados con el dejar de fumar.

5 Otros "desórdenes por abuso de sustancias" incluyen el desorden de ansiedad inducida por sustancias con inicio durante el retiro; desorden de comportamiento inducido por sustancias con inicio durante el retiro de ingestión; y desorden del sueño inducido por ingestión de sustancias, con inicio durante la cesación de fumar.

10 Se apreciará que la combinación de una droga antipsicótica con un receptor CB1 modulador puede proveer un efecto incrementado del tratamiento de manía. Es de esperar que dicha combinación dicte un rápido comienzo de acción para tratar el episodio maniaco, permitiendo así la prescripción a base de "según necesitado". Aun más, tal combinación podrá permitir usar una dosis inferior del agente antipsicótico sin comprometer la eficacia del agente antipsicótico, reduciendo así al mínimo los efectos secundarios adversos. Otra ventaja más de dicha
15 combinación es que, debido a la acción del receptor modulador CB1, los efectos secundarios adversos causados por el agente antipsicótico, tales como distonias agudas, disquinesias, acatesia y temblores, pueden ser reducidos o evitados.

La presente invención también provee un método para el tratamiento o prevención de manía, el cual comprende la administración a un paciente en
20 necesidad de dicho tratamiento en riesgo de desarrollar manía, de una dosis administrada de receptor modulador CB1 y una cantidad de agente antipsicótico, de forma que conjuntamente provean alivio efectivo.

Se apreciará que el receptor modulador CB1 y el agente antipsicótico puede encontrarse presente como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial como tratamiento o prevención de manía.
25

Se apreciará que cuando se usa una combinación de la presente invención, el receptor modulador CB1 y el agente antipsicótico pueden encontrarse en el mismo portador farmacéutico aceptable y por lo tanto ser administrado simultáneamente. Pueden encontrarse en portadores farmacéuticos separados tales
30 como formas convencionales de dosificación oral tomadas simultáneamente. El término "combinación" también se refiere al caso en que se proveen compuestos en formas separadas de dosificación y son administrados secuencialmente. Por lo tanto, como ejemplo, el agente antipsicótico puede ser administrado en forma de tableta y entonces, dentro de un periodo razonable de tiempo, el receptor modulador
35 CB1 puede ser administrado en forma de dosificación oral como una tableta o como disolvente rápido oral. Por "formulación de disolvente rápido" se entiende para aplicación oral que al colocarse sobre la lengua del paciente se disuelve en 10 segundos.

Se apreciará que una combinación de droga convencional antipsicótica con un receptor modulador puede proveer un mejor efecto en el tratamiento de desórdenes esquizofrénicos. Se esperaría que dicha combinación requiera un rápido comienzo de acción para tratar síntomas esquizofrénicos sobre la base de "según necesitado". Aun más, tal combinación podría permitir el uso de una dosis inferior de agente CNS sin comprometer la eficacia del agente antipsicótico, reduciendo así al mínimo el riesgo de efectos secundarios adversos. Otra ventaja adicional de tal combinación es que, debido a la acción del receptor modulador CB1, se pueden reducir o evitar los efectos secundarios adversos causados por el agente antipsicótico tales como distonias agudas, disquinesias, akatesia y temblor.

Se apreciará que una combinación de una droga anti-asmática convencional con un receptor modulador puede proveer un efecto mejorado en el tratamiento de asma.

De aquí que, según otro aspecto de la presente Invención se provee el uso de un receptor modulador CB1 y un agente anti-asmático para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de asma.

La presente invención también provee un método para el tratamiento o prevención de asma, cuyo método comprende administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento, con una cantidad de compuesto de la presente invención una cantidad de agente anti-asmático, de forma que juntos provean alivio efectivo.

El método de tratamiento de esta invención comprende un método de modulación del receptor CB1 y tratar enfermedades mediadas con receptor CB1 administrando a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad no tóxica terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención que antagonice selectivamente el receptor CB1 en preferencia a los otros receptores CB o con proteína-G.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de compuesto Fórmula I estructural que obtenga la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano, que busque el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluya alivio de los síntomas del desorden que se va a tratar. Los nuevos métodos de tratamiento de esta invención son para desórdenes conocidos a los expertos en la materia. El término "mamífero" incluye seres humanos.

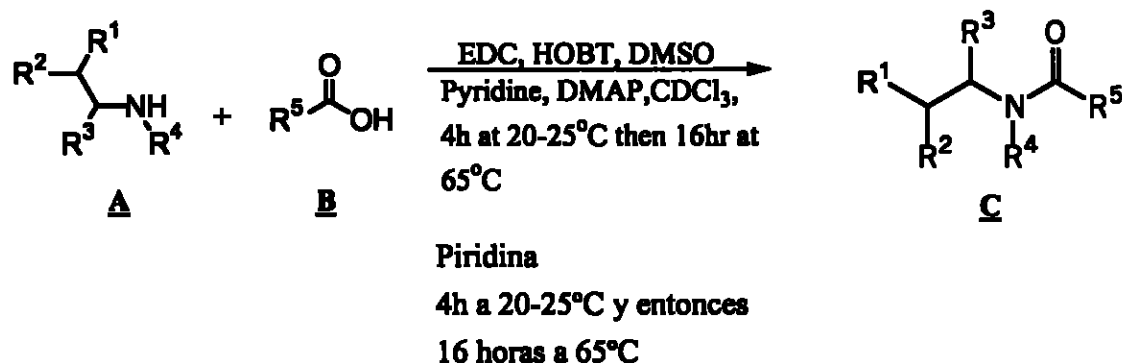
Abreviaciones utilizadas en los siguientes cuadros y ejemplos:

ac.: acuosa; API-ES: ionización-pulverización de presión atmosférica (término de espectro de masa); DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilo-hidrocloruro de carbodiimida; EPA: poliacrilamida de etileno (plástico); EtOAc: acetato de etilo; h: horas; Hex: hexano; HOBt: 1-hidroxibenzo-triazol; HPLC: cromatografía de líquido a alta presión; HPLC/MS: cromatografía de líquido a alta presión/espectro de masa; *in vacuo*: rotoevaporación;

IPAC: acetato de esopropilo; KHMDS: hexametildesilazida de potasio; LC: cromatografía de líquido; LC/MS, LC-MS: cromatografía de líquido-espectro de masa; M: molar; Me: metilo; MeOH: metanol; mmol: milimole; MS o ms: espectro de masa; N: normal; NaHMDS: hexametildisilazida de sodio; NMR: resonancia nuclear magnética; PyBOP: (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato; R_t : tiempo de retención; rt o RT: temperatura ambiental; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofuran; TLC: cromatografía de capa fina.

Compuestos de la presente invención pueden ser preparados por procesos ilustrados en el esquema y ejemplos siguientes.

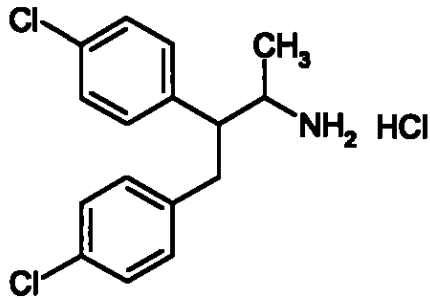
Esquema 1.



En el Esquema 1, se reacciona una amina A debidamente sustituida con un ácido carboxílico B por condiciones de formación de unión de amida estándar para obtener la ariloamida C. Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan el alcance de la invención. Sólo sirven para sugerir un método de reducir la invención a práctica. Los peritos en la materia podrán encontrar otros métodos de practicar la invención que les sean fácilmente aparentes. No obstante, esos métodos también son considerados como dentro del alcance de esta invención.

Procesos Generales. Los análisis LC/MS fueron realizados utilizando un espectrómetro de masa MICROMASS ZMD acoplado a un AGILENT 1100 Serie HPLC utilizando una columna YMC ODS-A 4.6 x 50 mm separando 2,5 mL/min. con una gradiente de solvente de 10 a 95% B sobre 4.5 mins., seguido de 0,5 mins. a 95% solvente A = 0,06% TFA en agua; solvente B = 0,05% TFA en acetonitrilo. Se obtuvieron espectros de $^1\text{H-NMR}$ en un espectrómetro de 500 MHz VARIAN en CDCl_3 ó CD_3OD según indicado y se informan cambios químicos utilizando pico de solvente como referencia y constantes de acoplamiento indicadas en hertzios (Hz).

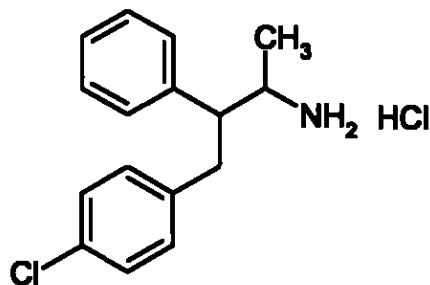
EJEMPLO DE REFERENCIA 1

5 N-[2,3-Bis(4-clorofenilo)-1-metilopropilo]-hidrocloruro de amina

La preparación de los dos diastereómeros (alfa y beta) de N-[2,3-bis(4-clorofenilo)-1-metilopropilo]-sal de hidrocloruro de amina ha sido expuesta (Schultz, E.M, *et al. J. Med Chem.* 1967, 10, 717). Diastereómero α : LC-MS: calculado para $C_{16}H_{17}Cl_2N$ 293, observado m/e 294 ($M + H$)⁺ (tiempo de retención 2,5 mins.).

10 Diastereómero β : LC-MS: calculado para $C_{16}H_{17}Cl_2N$ 293, observado m/e 294 ($M + H$)⁺ (tiempo de retención 2,2 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2



15

2-Amino-4-(4-clorofenilo)-3-sal de hidrocloruro de fenilbutano

El compuesto de título fue preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

20 Diastereómero α :

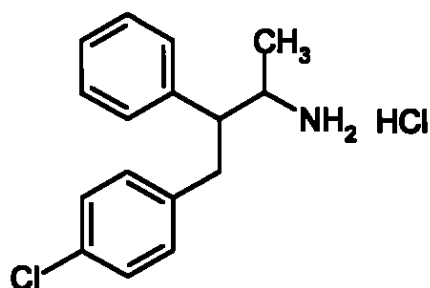
LC-MS: calculado para $C_{16}H_{18}ClN$ 259, observado m/e 260 ($M + H$)⁺ (2.3 mins.).

Diastereómero β :

LC-MS: calculado para $C_{16}H_{18}ClN$ 259, observado m/e 260 ($M + H$)⁺ (2.2 mins.).

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

N-[3-(4-Clorofenilo)-2-fenilo-1-metilpropilo]-hidrocloruro de amina5 (Diastereómero α)Etapa A 3-(4-Clorofenilo)-2-ácido fenilpropanoico, metilo éster.

A una solución de fenilacetato de metilo (12 g, 80 mmol) y 4-bromuro de clorobenzilo (16 g, 80 mmol) en 250 mL de THF anhidroso THF a -78°C se añadió hexametildisilazida de sodio (1 M in THF, 80 mL, 80 mmol) (hexametildisilazida de potasio en tolueno puede usarse para obtener resultados similares. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiental durante la noche. Los materiales volátiles fueron retirados en un evaporador giratorio, y la mezcla resultante fue dividida entre cloruro saturado de amonio (200 mL) y EtOAc (200 mL). La capa orgánica fue separada y se extrajo la capa orgánica con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrados, y concentrados a sequía para dar el compuesto de título

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.36-7.10 (m, 9H), 3.81 (dd, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.36 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H).

Etapa B 3-(4-Clorofenilo)-2-ácido fenilpropanoico.

A una mezcla de metilo 3-(4-clorofenilo)-2-fenilpropionato (Fase A, 20 g, 74 mmol) en acetonitrilo (100 mL) y agua (100 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (8.8 g, 0.21 mol). Después de agitar a temperatura ambiental durante 3 días, se retiraron los materiales volátiles por concentración en un evaporador giratorio y el residuo fue repartido entre agua (300 mL) y hexanoéter (1:1, 200 mL). La capa de agua fue separada, acidificada a pH = 2-3, y extraída con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrados y concentrados a sequía para dar el compuesto de título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.34-7.10 (m, 9H), 3.82 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H).

Etapa C N-Metoxi-N-metilo-3-(4-Clorofenilo)-2-fenilopropanamida.

A una solución de 3-(4-Clorofenilo)-2-ácido fenilpropiónico (Etapa B, 14 g, 55 mmol) en CH_2Cl_2 (125 mL) a 0°C se añadió formamida de dimetilo (50 μL) y cloruro de oxalilo (14 g, 0.11 mol) por gotas. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequía para dar el cloruro de ácido crudo, que fue utilizado sin más purificación. De esta forma, a una solución del

acilo cloruro en CH_2Cl_2 (250 mL) se añadió *N*-metoxi-*N*-hidrocloruro de metiloamina (11 g, 0.11 mol) y trietiloamina (secada sobre tamices moleculares, 30 mL, 0.22 mol) a 0°C. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción fue diluida con éter (500 mL) y lavada sucesivamente con agua, diluida en sulfato hidrogenado de sodio acuoso y salmuera sobre MgSO_4 anhidroso, filtrada y concentrada a seco para dar el producto crudo, que fue utilizado sin más purificación. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.4-7.1 (m, 9H), 4.38 (br, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (dd, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.92 (dd, 1H); LC-MS: m/e 304 (3.6 mins.).

Etapa D 4-(4-Clorofenilo)-3-fenil-2-butanona.

10 A una solución de *N*-metoxi-*N*-metilo-3-(4-Clorofenilo)-2-fenilpropanamida (Etapa C, 16 g, 53 mmol, secado por azeotropía con tolueno) en THF (200 mL) anhidroso a 0°C se añadió bromuro de metilo magnesio (3 M en éter, 35 mL, 0.11 mol). Después de agitarlo a 0°C durante 2 h, la reacción fue saciada con MeOH (5 mL) y 2 M ácido hidrocórico (50 mL). Los materiales volátiles fueron retirados por concentración en un evaporador giratorio y el residuo fue dividido entre cloruro de amonio saturado (200 mL) y éter (200 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con éter (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 anhidroso, filtrados y concentrados a seco para dar el compuesto de título, que fue utilizado sin más purificación. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.45-7.02 (m, 9H), 4.08 (dd, 1H), 3.34 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.03 (s, 3H).

Etapa E 4-(4-Clorofenilo)-3-fenil-2-butanol.

A una solución de 4-(4-Clorofenilo)-3-fenil-2-butanona (Etapa D, 13 g, 50 mmol) en MeOH (100 mL) at 0 °C se añadió borohidruro de sodio (3.8 g, 100 mmol). Después de agitarlo a 0°C durante 30 mins., la reacción fue saciada por adición de ácido hidrocórico 2 M (50 mL). Los materiales volátiles fueron retirados por concentración en un evaporador giratorio y el residuo fue dividido entre agua (100 mL) y EtOAc (200 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrados y concentrados a seco para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice eluida con 10% EtOAc en hexano para obtener el isómero puro de elusión más rápida y una mezcla que contiene ambos, el isómero de elusión más rápida y el isómero de elusión de solvente.

35 Isómero de elusión más rápida: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.25-7.00 (m, 9H), 4.00 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.10 (d, 3H).

Etapa F 4-(4-Clorofenilo)-2-metanosulfonilo-3-fenilbutano.

40 A una solución de 4-(4-Clorofenilo)-3-fenil-2-butanol (Etapa E, isómero de elusión más rápida, 9.0 g, 34 mmol) en EtOAc (100 mL) a 0°C se añadió amina de trietilo (secada sobre tamices activados moleculares, 5.8 mL, 42 mmol) y cloruro de

metanosulfonilo (3.0 mL, 38 mmol). Después de agitarla a 0°C durante 30 mins., la reacción fue saciada por adición de bicarbonato sódico saturado acuoso (100 mL). Después de agitarla temperatura ambiente durante 1 h, la capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrada y concentrada a seco para dar el producto de compuesto, el cual fue utilizado sin más purificación. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.3-7.0 (m, 9H), 5.05 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.40 (d, 3H).

Etapa G 2-Azido-4-(4-Clorofenilo)-3-fenilbutano.

10 A una solución de 4-(4-clorofenilo)-2-metanosulfonilo-3-fenilbutano (Etapa F, 12 g, 34 mmol) en DMF (50 mL) se añadió azida de sodio (11 g, 0.17 mol). Después de agitarla a 120°C durante 1 h, la mezcla de reacción fue vertida en agua (200 mL), y el producto fue extraído con éter (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados sobre MgSO₄, filtrados y concentrados a seco, y el residuo fue purificado en una columna de gel de sílice con elusión de hexano para dar el compuesto de título.

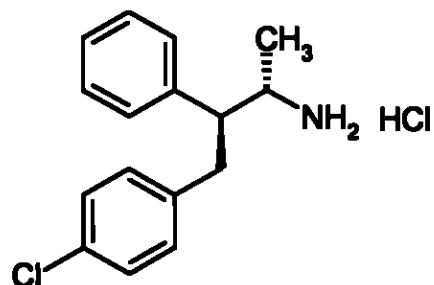
Etapa H 2-(N-terc-Butoxicarbonilo) amina-4-(4-clorofenilo)-3-fenilbutano

20 A una solución de 2-azido-4-(4-clorofenilo)-3-fenilbutano (Etapa G, 7.0 g, 24 mmol) en EtOAc (150 mL) se añadió di(terc-butilo) dicarbonato (8.0 g, 37 mmol) y dióxido de platino (0.50 g, 2.2 mmol). La mezcla fue desgasificada y llenada de hidrógeno con un balón. Después de agitarla durante 1 día, la mezcla de reacción fue filtrada a través de tierra diatomácea CELITE y el filtrado fue concentrado para dar el producto crudo que fue contaminado con algún dicarbonato no reaccionado di(terc-butilo). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.25-6.88 (m, 9H), 3.89 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.92 (d, 3H).

Etapa I Hidrocloreto de N-[3-(4-clorofenilo)-2-fenilo-1-metilpropilo]-amina (diastereómero α).

30 2-(N-terc-butoxicarbonil)amino-4-(4-clorofenilo)-3-fenilbutano (Etapa H, 7.0 g, 24 mmol) fue tratado con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtOAc (100 mL) a temperatura ambiente durante 30 mins.s. (4 M cloruro de hidrógeno en dioxano puede ser utilizado para obtener resultados similares). La mezcla fue concentrada a seco para dar el compuesto de título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.35-6.98 (m, 9H), 3.62 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 1.19 (d, 3H). LC-MS: m/e 260 (M + H)⁺ (2.3 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

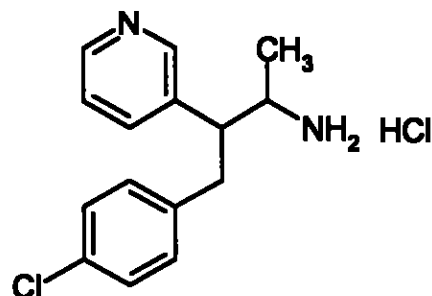
N-[3-(4-clorofenilo)-2(S)-fenilo-1(S)-metilpropilo]-hidrocloruro de amina5 Etapa A 4-(4-clorofenilo)-3(S)-fenilo-2(R)-butanol.

Se activó una muestra de magnesio (20 g, 0.82 mol) agitando bajo nitrógeno durante 12 h, y se añadió éter anhídrico (100 mL) para cubrir el material sólido. La mezcla fue enfriada a 0°C, y se añadió cloruro de 4-clorobenzilo (40 g, 0.25 mmol) en 400 mL de éter anhidroso con cuentagotas. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió una muestra de esta solución (32 mL) a (1*R*,2*R*)-1-óxido de fenilpropiloeno (1.0 g, 7.5 mmol) en 100 mL de éter a 0°C con jeringa. Después de agitarla a 0°C durante 2 horas, la reacción fue saciada por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL). La capa orgánica fue separada y se extrajo la capa acuosa con éter (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄ anhidroso, filtrados y concentrados a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice y elusión por hexano a 15% EtOAc en hexano para obtener el compuesto de título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.28-7.02 (m, 9H), 4.01 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.12 (d, 3H).

20 Etapa B Hidrocloruro de N-[3-(4-clorofenilo)-2(S)-fenilo-1(S)-metilpropilo]-amina

El producto de la Etapa A (4-(4-clorofenilo)-3(S)-fenilo-2(R)-butanol, 1,8 g, 7,0 mmol) fue convertido al compuesto de título siguiendo las etapas descritas en Ejemplo de Referencia 3, Etapas F-I, excepto que se usó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M) en lugar de cloruro de hidrógeno en EtOAc. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.35-6.98 (m, 9H), 3.62 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 1.19 (d, 3H). LC-MS: m/e 260 (M + H)⁺ (2.3 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5



Hidrocloreto de N-[3-(4-clorofenilo)-2-(3-piridilo)-1-metilpropilo]-amina, (mezcla de diastereómeros α/β 10:1)

5

Etapas A 4-(4-clorofenilo)-3-piridilo-2-butanona.

A una solución de hidrocloreto de 3-piridilacetona (Wibaud, van der V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1952, 71, 798) (10 g, 58 mmol) y cloruro 4-clorobenzilo (9.1 g, 58 mmol) en 100 mL CH_2Cl_2 a -78°C se añadió monohidrato de hidróxido de cesio (39 g, 0.23 mol) y yoduro de amonio tetrabutilo (1 g). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche y la mezcla resultante fue dividida entre salmuera (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica fue separada y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 anhidroso, filtrados y concentrados a seco, para dar el compuesto de título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.10 (s, 3H). LC-MS: m/e 260 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (1.9 mins.).

10

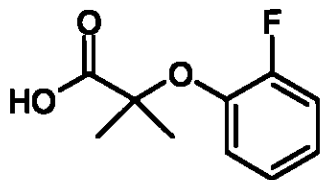
15

Etapas B Hidrocloreto de N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-piridilo)-1-metilpropilo]-amina (mezcla de diastereómeros α/β 10:1).

20

El producto de la Etapa A (4-(4-clorofenilo)-3-piridilo-2-butanona) (14 g, 57 mmol) fue convertido al compuesto de título siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo de Referencia 3, Etapas E-I. LC-MS: m/e 261 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (1.2 mins.).

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 6



2-(2-fluorfeniloxi)-2-ácido metilpropiónico

Etapas A 2-(2-fluorfeniloxi)-2-ácido metilpropiónico

30

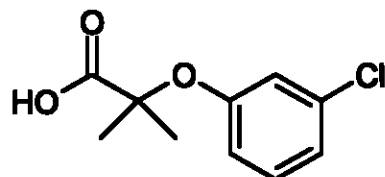
A una solución de 2-fluorofenol (2.0 g, 18 mmol) y 1,1,1-tricloro-2-metilo-2-propanol (7.9 g, 45 mmol) en acetona (100 mL) se añadió hidróxido de sodio (7.1 g, 0.18 mol),

y se aplicó periódicamente un baño de agua-hielo para mantener un leve reflujo. Después de haberse extinguido el reflujo, la reacción fue agitada durante una hora más. Los materiales volátiles fueron retirados en un evaporador giratorio y el residuo fue dividido entre éter (100 mL), hexano (100mL) y agua (200 mL). La capa acuosa
5 fue separada y acidificada con ácido hidroc্লórico concentrado (pH = 2), y extraída con éter (3 x 100 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄ anhidroso, filtrados y concentrados a seco para dar el compuesto de título, que fue utilizado sin más purificación. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.15-7.05 (m, 4H), 1.56 (s, 6H). LC-MS: m/e 199 (M + 1)⁺ (2.3 mins.).

10

Los ácidos de Ejemplo de Referencia 7 y 8 fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos para Ejemplo de Referencia 6 sustituyendo 2-fluorofenol con fenoles adecuadamente sustituidos.

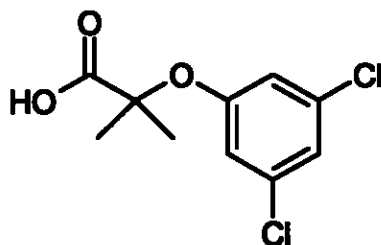
15 EJEMPLO DE REFERENCIA 7

2-(3-clorofeniloxi)-2-ácido metilpropiónico

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.23 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.84 (dd,
20 1H), 1.59 (s, 6H).

LC-MS: m/e 215 (M + 1)⁺, (2.7 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

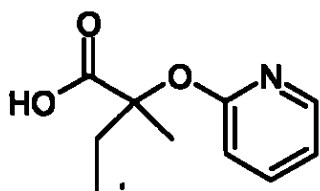


25

2-(3,5-diclorofeniloxi)-2-ácido metilpropiónico

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.05 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 1.60 (s, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 9



2-(2-piridiloxi)-2-ácido metilbutanóico.

Etapas A Benzilo 2-(2-Piridiloxi)propionato

A una mezcla de 2-hidroxipiridina (2.9 g, 30 mmol), benzilo lactato (5.0 g, 21 mmol) y trietilfosfina (12 g, 47 mmol) en 100 mL CH_2Cl_2 se añadió dietilazodicarboxilato (7.8 mL, 45 mmol) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante fue diluida con hexano (100 mL) y concentrada con 20g de gel de sílice. El material fue cargado a columna de gel de sílice, que fue sometida a elución con 10% EtOAc en hexano para dar el compuesto de título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (dd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.36-7.28 (m, 5 H), 6.94 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.30 (q, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.59 (d, 3H). LC-MS: m/e 258 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (3.3 mins.).

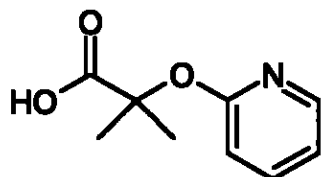
Etapas B Benzilo 2-(2-Piridiloxi)-2-metilbutanoato.

A una solución de benzilo 2-(2-piridiloxi)propionato (1.6 g, 6.2 mmol) y yoduro de etilo (1.5 mL, 25 mmol) en 10 mL de THF anhidroso a -78°C se añadió hexametildisilazida de sodio (1 M En THF, 9.3 mL, 9.3 mmol) (hexametildisilazida de potasio en tolueno puede ser usada con resultados similares). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se dividió entre cloruro saturado de amonio (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica fue separada y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrados y concentrados a seco y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluida con 10% EtOAc en hexano para dar el compuesto de título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.87 (dd, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.08 (ABq, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.95 (t, 3H). LC-MS: m/e 286 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (3.8 mins.).

Step C Ácido 2-(2-Piridiloxi)-2-metilbutanoico

Una mezcla de metilobutanato de benzilo 2-(2-piridiloxi)-2- (1.6 g, 5.5 mmol) y 10% paladio en carbono (50 mg) en 50 mL MeOH fue desgasificada y llenada con hidrógeno usando un globo. Después de agitarla a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción fue filtrada a través de tierra diatomácea CELITE y lavada con MeOH (20 mL), y el filtrado fue concentrado a seco para dar el compuesto de título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.03 (dd, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 0.99 (t, 3H). LC-MS: m/e 196 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (1.8 mins.).

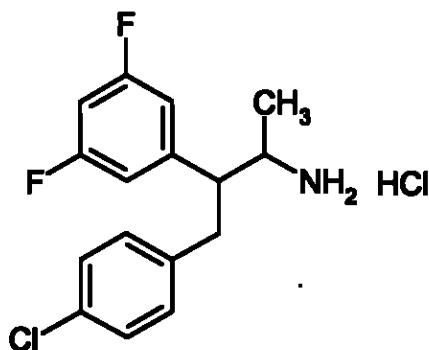
EJEMPLO DE REFERENCIA 10

Ácido 2-(2-Piridiloxi)-2-metilpropiónico

5 El compuesto de título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 9 sustituyendo yoduro de etilo y hexametildisilazida de sodio con yoduro de metilo y hexametildisilazida de potasio respectivamente en la Etapa B.

10 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (dd, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 1.66 (s, 6H). LC-MS: m/e 182 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (1.5 mins.).

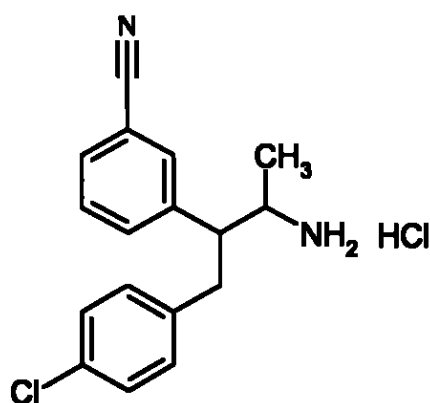
EJEMPLO DE REFERENCIA 11



15 Hydrocloruro de N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(3,5-difluorfenilo)-1-metilpropil]amina (Diastereómero α)

20 El compuesto de título fue preparado siguiendo los procedimientos descritos para Ejemplo de Referencia 3 sustituyendo fenilacetato de metilo con 3,5-difluorfenilacetato de metilo (preparado de ácido 3,5-difluorfenilacético y trimetilsilidiazometano) en Etapa A y borohidruro de sodio en MeOH con tri(*sec*-butilborohidruro de litio en THF, Etapa. LC-MS: m/e 296 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (2.39 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 12



Hidrocloruro de N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-cianofenilo)-1-metilpropilo]amina
(Diastereómero α)

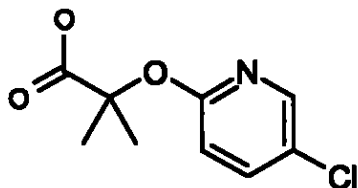
Etapas A 2-(N-terc-Butoxicarbonilo)amina-4-(4-clorofenil)-3-(3-
cianofenil)butano

- 5 A una solución de 2-(N-terc-butoxicarbonilo)amina 3-bromofenil-4-(4-clorofenil)butano (preparada de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo de Referencia 3, Etapa H, 1,0 g, 2,3 mmol) en 5 mL DMF se añadió cianuro de zinc (0,16 g, 1.4 mmol), tris(dibenzilidina-acetona) complejo de cloroformo dipaladio (3,0
- 10 mg, 2.8 μ mol), 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (5.0 mg, 9.0 μ mol) y agua (0,1 mL). Después de calentarla a 120°C durante 6 h bajo nitrógeno, se añadió otro lote de cianuro de cinc (0.16 g, 1.4 mmol), tris(dibenzilidinoacetona) complejo de cloroformo dipaladio (5.0 mg, 4.8 μ mol), 1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno (5.0 mg, 9.0 μ mol) y
- 15 agua (0.05 mL) y se continuó calentando durante otras 18 horas. Después de enfriada, la mezcla resultante fue dividida entre agua (50 mL) y éter (50 mL). La capa orgánica fue separada y la acuosa fue extraída con éter (2 x 50 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄, filtrados y concentrados, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna de flah en gel de sílice eluida con 20% EtOAc en hexano para obtener el compuesto de título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.6-7.3 (m,
- 20 4H), 7.10 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.94 (d, 3H). LC-MS: m/e 385 (M + H)⁺ (3.9 min).

Etapas B Hidrocloruro de N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-cianofenilo)-1-
metilpropilo]amina (Diastereómero α)

- 25 El compuesto de título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo de Referencia 3, Etapa I. LC-MS: m/e 285 (M + H)⁺ (2.2 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

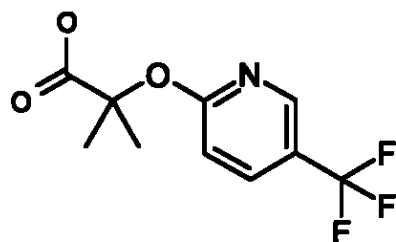


Ácido 2-Metil-2-(5-cloro-2-piridiloxi)propiónico**Etapas A Etil 2-Metil-2-(5-cloro-2-piridiloxi)propionato**

- Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxipiridina (5.0 g, 39 mmol), etil 2-bromoesobutirato (5.7 mL, 39 mmol) y carbonato de cesio (25 g, 77 mmol) en 50 mL de acetonitrilo fue calentada a 50°C durante la noche. Los materiales volátiles fueron retirados por concentración en un evaporador giratorio y el residuo fue dividido entre agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrados y concentrados a seco y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluida con 5% EtOAc en hexano para dar el compuesto de título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.99 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.14 (t, 3H). LC-MS: m/e 244 (M + H)⁺ (3.41 mins.).

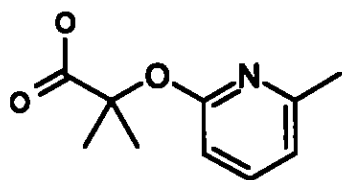
Etapas B Ácido 2-Metil-2-(5-cloro-2-piridiloxi)propiónico

- Una mezcla de propionato de etilo 2-metil-2-(5-cloro-2-piridiloxi) e hidróxido de sodio (0.85 g, 21 mmol) en 15 mL de acetonitrilo y 15 mL fue calentada a 50°C durante la noche. Los materiales volátiles fueron retirados por concentración en un evaporador giratorio y el residuo fue dividido entre 2 M ácido clorhídrico (100 mL) y éter (100 mL). La capa orgánica fue separada y lavada con agua (2 x 50 mL), secada sobre MgSO₄ anhidroso, filtrada y concentrada a seco para dar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.02 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 1.62 (s, 6H). LC-MS: m/e 216 (M + H)⁺ (2.33 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14**Ácido 2-Metil-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)propiónico**

- El compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo de Referencia 3 sustituyendo 5-cloro-2-hidroxipiridina con 5-trifluorometil-2-hidroxipiridina en la Etapa A. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.38 (br s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 1.70 (s, 6H). LC-MS: m/e 250 (M + H)⁺ (2.6 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15



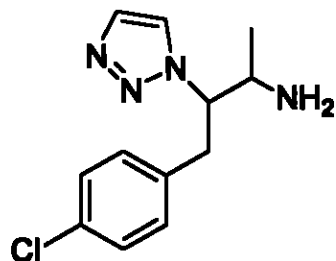
ácido 2-Metil-2-(6-metil-2-piridiloxi)propiónico

5

El compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo de Referencia 13, substituyendo 5-cloro-2-hidroxipiridina con 6-metil-2-hidroxipiridina en Etapa A. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.51 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.64 (s, 6H). LC-MS: m/e 196 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (1.3 mins.).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

15 2-Amino-3-(1-(1,2,3-triazolil))-4-(4-clorofenilo)butano:Etapa A Benzilo 2-(1-(1,2,3-triazolilo))acetato:

Una mezcla de 1,2,3-triazol (2.07 g, 30 mmol), fenilo bromoacetato (6.9 g, 30 mmol), y disopropiloetilamina (5,1 mL, 30 mmol) in 40 mL CH_2Cl_2 fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Esta mezcla fue entonces diluída con éter hasta que dejó de formarse más precipitado. El sólido fue filtrado y lavado con éter. El filtrado fue concentrado y el residuo fue purificado en gel de sílice utilizando 10% hexano en CH_2Cl_2 para dar el isómero del compuesto del título, benzilo 2-(2-(1,2,3-triazolilo) acetato como sólido amorfo. Adicional elución con una mezcla disolvente conteniendo cantidades iguales de éter y CH_2Cl_2 dió el compuesto del título como sólido amorfo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.251(s, 2H), 7.267-7.390(m, 5H), 7.723(s, 1H), 7.785(s, 1H)

20

25

Etapa B 2-(1-(1,2,3-triazolilo)azido acético:

Hidróxido de paladio (20% sobre carbono, 800 mg) fue añadido a una solución de benzilo 2-(1-(1,2,3-triazolilo)acetato (Etapa A, 8.68 g, 39.9 mmol) en 150 mL MeOH y la mezcla fue hidrogenada durante la noche en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y 45 psi. El catalizador fue filtrado a través de una lecho CELITE de tierra diatomácea y lavado con MeOH. El filtrato fue

30

concentrado para dar un sólido que fue secado en vacío a 50°C durante 36 h resultando en el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 5.3 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.016 (s, 1H).

Etapa C N-Metoxi-N-metilo-2-(1-(1,2,3-triazolilo)acetamida:

- 5 Cloruro de oxalilo (0.95 mL, 11 mmol) fue añadido con cuentagotas a una suspensión de 2-(1-(1,2,3-triazolilo) azido acético (Etapa B, 1.27 g, 10 mmol) en 10 mL CH₂Cl₂ conteniendo 0.05 mL DMF. Se observó efervescencia vigorosa. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h y enfriada a -78°C. Se añadió lentamente una solución A de N.O-hidrocloreto de dimetilhidroxilamina (1.2 g, 13 mmol) y
- 10 disopropiloetil amina (6.0 mL, 35 mmol) en 10 mL CH₂Cl₂ durante 3 mins. Se permitió entonces que la mezcla se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces diluída con éter hasta que no apareció precipitado adicional. El sólido fue filtrado y lavado con éter. El filtrado fue concentrado y el residuo fue purificado en gel de sílice utilizando EtOAc como
- 15 solvente para proveer el compuesto del título como sólido amorfo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.252 (s, 3H), 3.812 (s, 3H), 5.379 (s, 2H), 7.753 & 7.761 (s's, 2H).

Etapa D N-Metoxi-N-metilo-3-(4-clorofenilo)-2-(1-(1,2,3-triazolilo)) propionamida

- 20 Hexametildesilazida de litio (1molar En THF, 8.4 mL, 8.4 mmol) fue añadido con cuentagotas a una solución de N-metoxi-N-metil-2-(1-(1,2,3-triazolilo)acetamida. (Etapa C, 1.19 g, 7 mmol) en 15 mL THF at -78°C. Después de otros 30 minutos de agitación se añadió con cuentagotas una solución de bromuro 4-clorobenzilo (1.65 g, 8 mmol) en 5 mL THF. Se dejó calentar la mezcla a
- 25 temperatura ambiente y fue agitada durante 5,5 horas.
- Esta mezcla fue purificada en gel de sílice utilizando 40% EtOAc en hexano para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.186 (s, 3H), 3.234-3.267 (m, 1H), 3.453-3.506 (m, 1H), 3.582 (s, 3H), 6.145-6.188 (m, 1H), 7.048-7.279 (m, 4H), 7.726 (s, 1H), 7.954 (s, 1H).

30 **Etapa E 2-Azido-3-(1-(1,2,3-triazolilo))-4-(4-clorofenilo)butano:**

- El producto de la Etapa D, N-metoxi-N-metil-3-(4-clorofenilo)-2-(1-(1,2,3-triazolilo)propionamida fue convertido al compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplo de Referencia 3, Etapa D-G. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.219-1.246 (d's 3H), 3.253-4.754 (m, 4H), 6.866-7.299 (d's, 4H),
- 35 7.313, 7.618, 7.63, & 7.706 (s's, 2H).

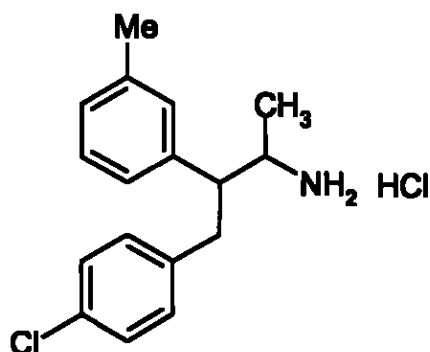
Etapa F 2-Amino-3-(1-(1,2,3-triazolilo))-4-(4-clorofenilo)butano:

- Óxido de platino (14 mg) fue añadido a una solución de 2-azido-3-(1-(1,2,3-triazolilo))-4-(4-clorofenilo) butano (Etapa E, 138 mg, 0.5 mmol) en 4 mL MeOH. Esta mezcla fue hidrogenada en una atmósfera de hidrógeno utilizando un globo de
- 40 hidrógeno durante 3 h a temperatura ambiente. El catalizador fue filtrado a través de

un lecho de tierra diatomácea CELITE y lavado con MeOH. El filtrado fue concentrado para dar el compuesto del título como aceite. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.085-1.174 (d's 3H), 3.220-3.361 (m, 2H), 3.517-3.563 (m, 1H), 4.379-4.431 (m, 1H), 6.679-7.179 (d's, 4H), 7.297, 7.40, 7.592 & 7.607 (s's, 2H).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 17



Hidrocloruro de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropilo]amina

10 (Diastereómero α)

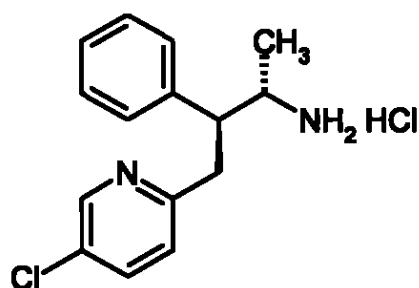
Etapas A 2-(N-terc-Butoxicarbonil)Amino-4-(4-clorofenil)-3-(3-metilfenilo) Butano

Una mezcla de 2-(N-terc-butoxicarbonil)Amino-3-(3-bromofenil)-4-(4-clorofenil)butano (Ejemplo de Referencia 3, Etapa H, 0.50 g, 1.1 mmol), tetrametilo en (0.41 g, 2.3 mmol), trifenilofosfina (0.12 g, 0.46 mmol), cloruro de litio (0.38 g, 9.1 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.12 g, 0.17 mmol) en 20 mL DMF anhidroso fue calentada a 100°C bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y dividida entre agua (100 mL) y éter (100 mL). La capa orgánica original fue separada y la capa acuosa fue extraída con éter (100 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO_4 anhidroso y filtrados y concentrados a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluida con 10% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.2-6.8 (m, 8H), 3.84 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.86 (d, 3H). LC-MS: m/e 396 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ (4.4 mins.).

Etapas B Hidrocloruro N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-metilfenilo)-1-metilpropilo]amina (diastereómero α)

El compuesto del título fue preparado siguiendo the procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 3, Etapa I. LC-MS: m/e 274 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (2.5 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 18



Hidrocloruro N-[3-(5-Cloro-2-piridilo)-2(S)-fenilo-1(S)-metilopropilo]amina
(Diastereómero α)

Etapas A 5-Cloro-2-metilpiridina

- 5 Una mezcla de 2,5-dicloropiridina (15 g, 0.10 mol), tetrametilo en (15 mL, 0.11 mol), y diclorobis(trifenilofosfina)paladio (2.0 g, 2.8 mmol) en 200 mL DMF anhidroso fue calentada a 110°C bajo nitrógeno durante 72 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y fue vertida en una solución saturada de fluoruro de potasio (200 mL). La mezcla resultante fue dividida entre agua (500 mL) y éter (500 mL).
- 10 La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con éter (200 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄ anhidroso, filtrados y concentrados a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluida con 2 a 10% de éter en hexano para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.41 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H),
- 15 2.53 (s, 3H).

Etapas B 4-(5-Cloro-2-piridilo)-3(S)-fenilo-2(R)-butanol.

- A una solución de 5-cloro-2-metilpiridina (Etapa A, 1.1 g, 8.7 mmol) en 15 mL de éter anhidroso se añadió fenil litio (1.8 M En ciclohexanoéter, 7.2 mL, 13 mmol) a 0°C, y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 mins.. La mezcla resultante fue enfriada de nuevo a 0°C, y se añadió (1R,2R)-1-óxido de fenilpropileno (2.3 g, 17 mmol), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO₄ anhidroso,
- 20 filtrados, y concentrados a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluida con 10 a 40% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.28 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.25-7.12 (m, 5H), 7.05 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.12 (d, 3H).

30 **Etapas C 2(S)-Azido-4-(5-cloro-2-piridilo)-3(S)-fenilobutano**

A una mezcla de 4-(5-cloro-2-piridilo)-3-fenilo-2-butanol (Etapa B, 0.24 g, 0.92 mmol), trifenilofosfina (1.5 g, 1.4 mmol) y azido difenilfosforilo (0.30 mL, 1.4 mmol) en 5 mL THF anhidroso se añadió dietilazodicarboxilato (0.24 mL, 1.4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla resultante fue

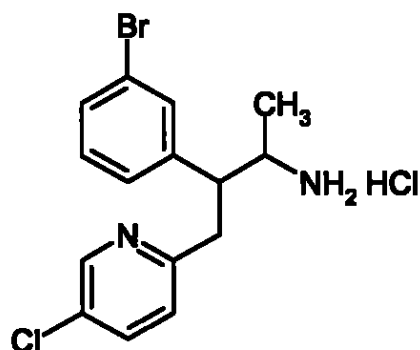
concentrada con gel de sílice (10 g) y el residuo fue cargado a una columna de gel de sílice. Elución con 5 a 15% EtOAc en hexano dió el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.25-7.05 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 1.14 (d, 3H).

5 Etapa D Hidrocloreto *N*-[3-(5-Cloro-2-piridilo)-2(S)-fenilo-1(S)-metilopropiloamina]

El producto de Etapa C (0.20 g, 0.70 mmol) fue convertido al compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo de Referencia 3, Etapas H-I, excepto cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M) utilizado en lugar de hidrocloreto en EtOAc.
10 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.75 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 3.78 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 1.22 (d, 3H). LC-MS: m/e 261 ($M + H$)⁺ (2.2 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

15



Hidrocloreto *N*-[2-(3-Bromofenilo)-3-(5-cloro-2-piridilo)-1-metilpropiloamina (Diastereómero α)

Etapa A 3-Bromofeniloacetona

20 A una solución de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (10 g, 100 mmol) en 100 mL éter anhidroso a 0°C se añadió bromuro 3-bromobenzilomagnesio (0.25 M en éter, 200 mL, 50 mmol). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se sació por adición de cloruro de amonio saturado (100 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con (100 mL). Los extractos combinados
25 fueron secados sobre MgSO_4 anhidroso, filtrado y concentrado a seco para obtener el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 2.20 (s, 3H).

Etapa B 3-(3-Bromofenilo)-4-(5-cloro-2-piridilo)-2-butanona

Una suspensión de 5-cloro-2-metilpiridina (Ejemplo de Referencia 18, Etapa A, 6.4 g, 50 mmol) y *N*-bromosucinimida (12.5 g, 70 mmol) en 100 mL de tetracloruro de carbono fue calentada a leve reflujo (temperatura de baño 90°C), y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0.74 g) fue añadida en diversas porciones durante 30 mins..
30 Después de agitar a esta temperatura durante 5 h, la mezcla de reacción fue

concentrada. El fango resultante fue diluído con EtOAc (100 mL) y fue lavado con agua (100 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado/tiosulfato acuoso de sodio saturado, y salmuera. La solución orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrada y concentrada a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluída con 2 a 15% éter/CH₂Cl₂ (1:1) en hexano para obtener 2-bromometilo-5-cloropiridina (6.0 g, 60%), que fue utilizada inmediatamente para la siguiente reacción. Entonces se añadió a una solución vigorosamente agitada de 2-bromometilo-5-cloropiridina (6.0 g, 29 mmol) y 3-acetona de bromofenilo (Etapa A, 6.0 g, 28 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (20 mg) en 30 mL CH₂Cl₂ a -78°C monohidrato de hidróxido de cesio (10 g, 60 mmol), y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica fue separada y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrados y concentrados a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash con gel de sílice eluída con 5 a 40% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.44 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 1h), 4.42 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.12 (s, 3H). LC-MS: m/e 338 (M + H)⁺ (3,0 mins.).

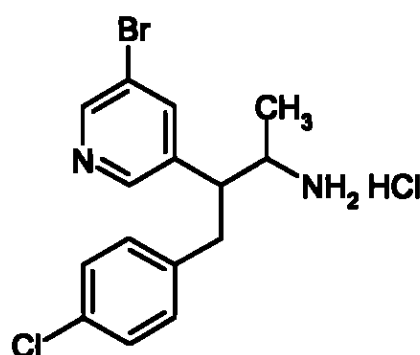
20 Etapa C 3-(3-Bromofenilo)-4-(5-cloro-2-piridilo)-2-butanol

A una solución de 3-(3-bromofenilo)-4-(5-cloro-2-piridilo)-2-butanona (Etapa B, 6.7 g, 20 mmol) en 50 mL THF anhidroso a -78°C se añadió borohidruro de litio tri(sec-butilo) (1.0 M en THF, 30 mL, 30 mmol), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue enfriada a 0°C, y se añadió cuidadosamente ácido 2 M hidroclicórico (50 mL), y la mezcla resultante fue dividida entre hexano (200 mL) y agua (200 mL). La capa acuosa fue separada y se extrajo la capa orgánica con 2 M ácido hidroclicórico (2 x 100 mL). Los extractos acuosos combinados fueron neutralizados con 5 N hidróxido de sodio (pH > 12), y extraídos con EtOAc (2x200 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidroso, y filtrados y concentrados a seco, para obtener el compuesto del título.

Etapa D Hidroclicoruro de N-[2-(3-bromofenilo)-3-(5-cloro-2-piridilo)-1-metilopropiloamina]

El producto de Etapa C (5.9 g, 17 mmol) fue convertido al compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo de Referencia 18, Etapas C-D. LC-MS: m/e 338 (M + H)⁺ (2,3 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 20



Hidrocloruro N-[2-(5-Bromo-2-piridilo)-3-(4-clorofenilo)-1-metilopropilo]amina
(Diastereómero α)

Etapas A 5-Bromo-3-piridiloacetona

- 5 Una mezcla de 3,5-dibromopiridina (50 g, 0.21 mol), acetato de esopropinilo (26 mL, 0.23 mmol), tres(dibenzilideneacetona)dipaladio (1.0 g, 1.1 mmol) y 2-(difenilofosfino)-2'(N,N-dimetilamino)bifenilo (1.6 g, 4.2 mmol) en 400 mL tolueno fue calentada a 100°C bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y fue concentrada a ca. 100 mL. La mezcla resultante fue
- 10 cargada a una columna de gel de sílice, que fue eluída con 0 a 60% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.54 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

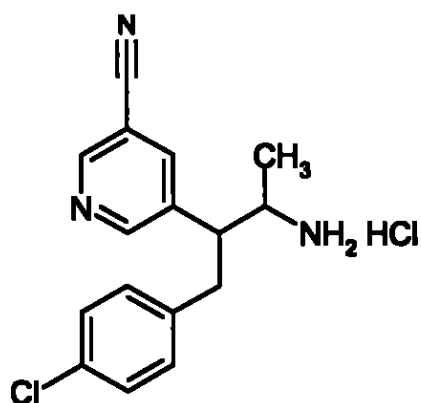
Etapas B 3-(5-Bromo-3-piridilo)-4-(4-clorofenilo)-2-butanol

- 15 El compuesto del título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo de Referencia 19, Etapas B-C, substituyendo 2-bromometilo-5-cloropiridina con 4-cloruro de clorobenzilo y 3-bromofenilacetona con 5-bromo-3-piridilacetona (Etapas A). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.43 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 1.04 (d, 3H).

- 20 **Etapas C Hidrocloruro N-[2-(5-Bromo-3-piridilo)-3-(4-clorofenilo)-1-metilopropilo]amina (Diastereómero α)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 4, Etapa B. LC-MS: m/e 339 (M + H)⁺ (2.5 mins.).

- 25 **EJEMPLO DE REFERENCIA 21**



Hidrocloruro N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]amina
(Diastereómero α)

Etapas A 5-Ciano-3-piridiloacetona

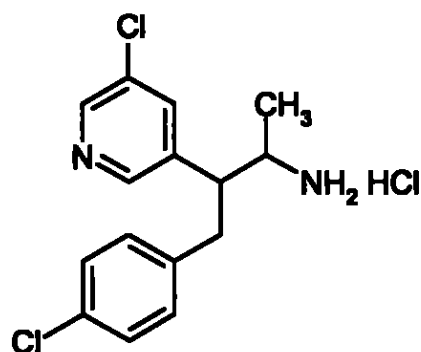
- 5 El compuesto del título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 20 sustituyendo 3,5-dibromopiridina con 5-bromonicotinonitrilo (5-bromo-3-cianopiridina) en Etapa A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.89 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

Etapas B Hidrocloruro N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-ciano-2-piridilo)-1-metilpropilo]amina (Diastereómero α/β 5:1)

10

El compuesto del título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 5 sustituyendo 3-piridiloacetona con 5-ciano-3-piridiloacetona (Etapa A). LC-MS: m/e 286 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (1.9 mins.).

15 **EJEMPLO DE REFERENCIA 22**



Hidrocloruro N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropilo]amina
(Diastereómero α)

20 **Etapas A 5-Cloro-3-piridiloacetona**

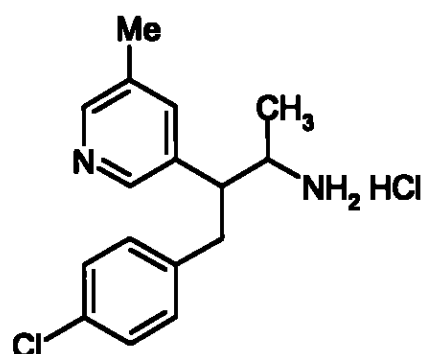
El compuesto del título fue preparado siguiendo the procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 20 substituyendo 3,5-dibromopiridina with 3,5-dicloropiridina y 2-(difenilfosfino)-2'(N,N-dimetilamino)bifenilo with 2-(di-t-butilfosfino) bifenilo en Etapa A. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.73 (dd,

- 25 1H), 3.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

Etapla B Hidrocioruro *N*-[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropilo]amina (Diastereómero α)

El compuesto del título fue preparado siguiendo the procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 20, Etapa B-C substituyendo 5-bromo-3-piridilacetona con 5-cloro-3-piridilacetona en Etapa B. LC-MS: m/e 295 (M + H)⁺ (1.9 mins.).

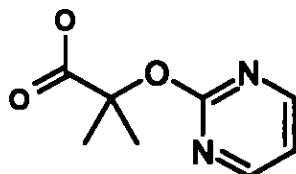
EJEMPLO DE REFERENCIA 23



10 *N*-[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-metil-3-piridilo)-1-metilpropilo]amina (Diastereómero α)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 17 substituyendo 2-(*N*-terc-butoxicarbonilo)Amino-3-(3-bromofenilo)-4-(4-clorofenilo)butano with 2-(*N*-terc-butoxicarbonilo)Amino-3-(5-bromo-3-piridilo)-4-(4-clorofenilo)butano (intermedio de Ejemplo de Referencia 20, Etapa B) en Etapa A. LC-MS: m/e 275 (M + H)⁺ (1.3 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

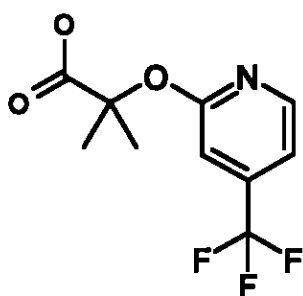


20 Ácido 2-Metilo-2-(2-pirimidiloxi)propiónico

El compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos descritos para Ejemplo de Referencia 13 substituyendo 5-cloro-2-hidroxi-piridina por 2-hidroxi-pirimidina en Etapa A. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 1.74 (s, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

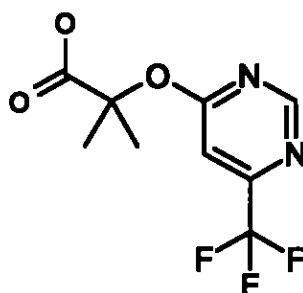
30



Ácido 2-Metilo-2-(4-trifluormetilo-2-piridiloxi)propiónico

El compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos descritos para Ejemplo de Referencia 13 sustituyendo 5-cloro-2-hidroxipiridina con 4-trifluorometilo-2-hidroxipiridina en Etapa A. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 1.71 (s, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 26



Ácido 2-metilo-2-(6-trifluormetilo-4-pirimidiloxi)propiónico

El compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos descritos para Ejemplo de Referencia 13 sustituyendo 5-cloro-2-hidroxipiridina con 6-trifluorometilo-4-hidroxipirimidina en Etapa A. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.81 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 1.75 (s, 6H). LC-MS: m/e 251 (M + H)⁺ (2.1 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

Azido 2-Metilo-2-(5-trifluorometilo-2-piridilooxi)propiónico

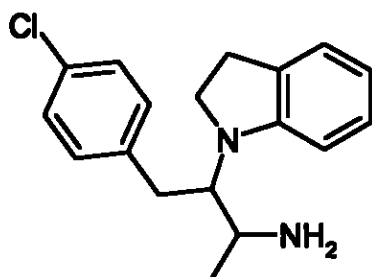
Dos nitrógenos lavados en 12L contenidos en matraces de 3 cuellos y de fondo plano, equipado cada uno de ellos con un termómetro y un condensador de reflujo, fueron cargados con KHMDS en THF (0.91 M, 3.52 L c/u, 3.205 mol, 1.5 eq). Las soluciones fueron enfriadas a -70°C y agitadas magnéticamente. Etilo-2-hidroxiisobutirato (98%) (463 mL, 447g, 3.38 mol) fue añadido a cada matraz durante 30 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -62°C. Después de 10 minutos, se añadió 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (388 g, 2.14 mol) a cada matraz en una porción. El baño enfriador fue retirado y se dejaron calentar las reacciones a 20°C durante la noche (ca. 16 hr.). Las reacciones fueron monitoreadas por TLC (sílice, 90/10 Hex/EtOAc) y HPLC:

Se añadió hidróxido de sodio (1.36 L, 5N) a cada matraz de reacción y se sometieron a reflujo durante la noche (ca. 22 hr). Después fueron concentradas juntas en un evaporador giratorio para retirar el THF. Al concentrado se añadió agua (4L) y la solución fue extraída con n-heptano (2 x 4L). La capa acuosa fue añadida
 5 durante 10 minutos a 2N HCl (9L, 18 mol) agitándola. La suspensión resultante fue reposada durante 30 mins. (a temperatura de 30°C) y filtrada. La torta fue lavada con agua (3 x 2L), y secada con aire a sólido húmedo.

El material fue disuelto en n-heptano (4 L) a 65°C. IPAc (1 L) y se añadió DARCO KB (40 g, trama 100). La mezcla fue agitada durante 15 minutos,
 10 filtrada a través de tierra diatomácea CELITE, y la torta fue lavada con 4:1 heptano/IPAc (3 x 500 mL). El filtrado fue concentrado a ca. 2 L obteniendo una suspensión blanca. El fango fue lavado con heptano (2 x 3L) y concentrado a ca. 3L. La suspensión blanca resultante fue enfriada a 0°C y reposada durante 1 hora. El producto fue filtrado y la torta lavada con heptano frío (1 L) para dar el compuesto del
 15 título como material blanco cristalino. Columna de HPLC : YMC Combescreeen Pro C18, 50 x 4.6mm; Fase móvil: A 0.1%TFA En H₂O; B CH₃CN. Gradiente: 90/10 A/B a 10/90 A/B en 4 mins.. Flujo: 4 mL/min.. Detección: 254 nm. RT 2-cloro-5-trifluormetilopiridina 2.1 mins.. RT 2-etoxi-5-trifluormetilopiridina 2.9 mins.. RT Producto: Éster 3.1 mins.. Ácido Final 2.05 mins..

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 28



25 2-Amino-3-indolina-N-il-4(4-cloro)fenilbutano

Etapa A. Etilo 3-(4-clorofenilo)-2-indolina-N-ilpropanato. En un matraz secado en el horno bajo una atmósfera de hidrógeno, se añadió 1,1g LiOH·H₂O (26.25 mmol) en DMF (20 mL) a una suspensión agitada de 4 tamices moleculares angstrom. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente 2.8 mL (25mmol) de
 30 indolina fueron añadidos con cuentagotas. Después de una hora a temperatura ambiente 2.9 mL (26.25 mmol) de bromoacetato de etilo fueron añadidos con cuentagotas. Después de 1.5 h, el material sólido fue filtrado y el residuo fue lavado con copiosas cantidades de EtOAc. Los orgánicos fueron lavados 3 veces con agua y el material orgánico fue secado sobre MgSO₄. Los solventes fueron evaporados bajo
 35 presión reducida. El material crudo fue a continuación disuelto en 75 mL de THF

anhidroso, cargado a un matraz de fondo plano secado en horno bajo una atmósfera de nitrógeno, enfriado a -78°C , y tratado a continuación con 26.25 mL de una solución 1M de NaHMDS. La solución se dejó agitar durante 30 minutos a -78°C , después de lo cual el enolato fue alquilado con 5.4 g (26.25 mmol) de bromuro de paraclorobenzilo (solución en 25 mL de THF anhidroso). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El próximo día la reacción fue saciada con agua. La capa acuosa fue extraída con 3 porciones grandes de EtOAc. Los orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 . Los solventes fueron retirados bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía flash, lo cual dio el compuesto del título como a ceite amarillento. LC/MS $m/e=331$ ($M+1$). TLC $R_f=0.22$ (20:1 hexanos : EtOAc). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (t, $J=3.55$ Hz, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.36 (t, $J=3.75$ Hz, 1H).

Etapas B. N,O-dimetil-3-(4-clorofenilo)-2-indolina-N-ilpropanamida. En un matraz secado en horno bajo una atmósfera de nitrógeno, 11.75 mL de una solución 1-M de $(\text{CH}_3)_2\text{AlCl}$ en CH_2Cl_2 fue añadido con embudo de adición a una suspensión agitada de 1.15 g (11.75 mmol) N,O-hidrocloruro de dimetilhidroxilamina a 0°C . Después de calentada a temperatura ambiente se añadió una solución de 970 mg (2.94 mmol) de etilo 3-(4-clorofenilo)-2-indolinilpropanoato (obtenido de la Etapa A) en 10 mL con embudo de adición. Después de agitada durante 5 h, 35 mL de una solución amortiguadora de fosfato pH 8 y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante 30 minutos. Las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída 2 veces con cloroformo. Los orgánicos combinados fueron lavados con agua y después secados sobre MgSO_4 . Se recogió un aceite marrón. El material crudo fue pasado a la próxima Etapa. TLC $R_f=0.12$ (10:1 hexanos : EtOAc). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.83 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 4.87 (b, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.66 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H).

Etapas C. 4-(4-clorofenilo)-3-indolina-N-ilbutano-2-ona
En un matraz secado en horno bajo una atmósfera de nitrógeno, 2.8 mL, una solución 1-M de CH_3MgBr en THF se añadió con cuentagotas a una solución agitada de N,O-dimetilo-3-(4-clorofenilo)-2-indolinilpropanamida (de Etapa B, 965 mg) en 25 mL de THF anhidroso. La solución fue agitada durante 4 h mientras se dejó calentar a temperatura ambiente. Después se añadieron unos 20 mL de agua. La mezcla fue extraída tres veces con 50 mL de éter. Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO_4 . Los solventes fueron retirados a presión, obteniendo un aceite marrón que fue pasado a la próxima Etapa sin purificarlo. LC/MS $m/e=301$ ($M+1$). TLC $R_f=0.5$ (4:1 hexanos:EtOAc). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.14 (s, 3H), 2.81 (dd, $J=14.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.21 (dd,

J=6.6, 6.6 Hz), 6.39 (d, J=8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=7, 7 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.5 Hz), 7.22 (d, J=8.3 Hz).

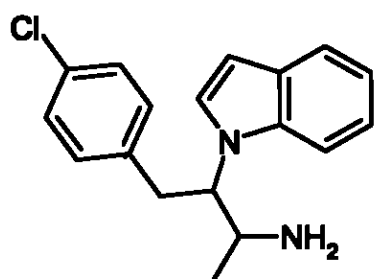
Etapa D. 4-(4-clorofenilo)-3-indolin-N-ilbutano-2-ona metoxima.

Una solución de 472 mg (1.573 mmol) del producto de Etapa C y 263 mg (3.147 mmol) de hidrocloreto de metoxilamina en etanol anhidroso fue tratada con 255 μ L (3.147 mmol) de piridina. La solución fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente fue retirado bajo presión reducida y el residuo fue dividido entre agua y éter. El agua fue extraída de nuevo con éter. Los extractos fueron entonces combinados y secados sobre MgSO_4 , filtrado y concentrado para obtener material crudo. Ambos isómeros, E y Z, fueron pasados a la próxima Etapa. LC/MS m/e=330 (M+1). TLC R_f =.77 y .65 (4:1 hexanos:EtOAc). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.78 (2s, 1H), 2.88 (dd, J=6.2, 13.8 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.75 y 3.89 (2s, 3H), 4.21 (dd, J=6.9, 7.8 Hz, 1H), 6.28 y 6.47 (2d, J=8.1, 1H), 6.61 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.22 (m, 4H).

15 Etapa E. 2-Amino-3-indolina-N-il-4(4-cloro)fenilbutano

En un matraz secado en horno equipado con condensador a una atmósfera de nitrógeno, se trató una solución de 301 mg (0.914 mmol) 4-(4-clorofenilo)-3-indolinilbutano-metoxima 2-ona (obtenida de la Etapa D) en 1.5 mL THF anhidroso con 3.7 mL (3.7 mmol) de 1M $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ a temperatura ambiente. La solución fue entonces calentada a 75°C durante 2 días. A continuación, fue enfriada a 0°C y tratada con fragmentos de hielo hasta que cesó el burbujeo. 500 μ L de 20% KOH fueron entonces añadidos y se calentó una solución a 45°C durante 2h. La solución fue entonces enfriada a temperatura ambiente y extraída con éter 3x. Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO_4 , filtrados, y concentrados para obtener amina cruda que fue utilizada en el próximo experimento sin más purificación. LC/MS m/e=302 (M+1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.13, 1.14 (2d, J=6.5 Hz, 1H), 1.55-1.60 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.30-3.60 (m, 2H), 6.348 y 6.38 (2d, J=7.9 Hz, 1H), 6.50-6.78 (m, 2H), 6.95-7.24 (m, 5H)

30 EJEMPLO DE REFERENCIA 29



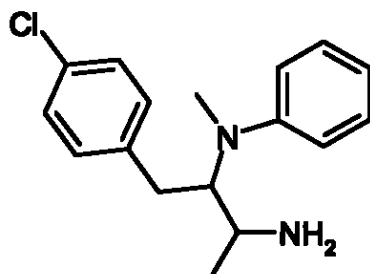
2-Amino-3-indol-N-il-4(4-cloro)fenilbutano

Este compuesto fue preparado en forma análoga al Ejemplo de Referencia 28, excepto que durante la Etapa A, se utilizó un hidruro de sodio como base en lugar de la

combinación de colados de monohidrato de hidróxido de litio/moleculares. LC/MS: calculado para $C_{18}H_{19}ClN_2$ 299, observado m/e 300 ($M + H$)⁺ (2.4 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

5

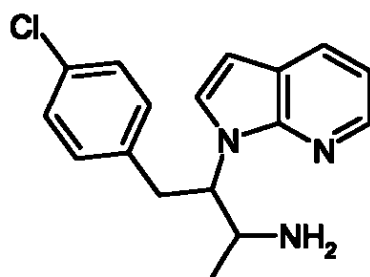


2-Amino-3-(N-metilo, N-fenilo)Amino-4(4-cloro)fenilbutano

Este compuesto fue preparado de forma análoga a la del Ejemplo de Referencia 28.

10 LC/MS: calculado para $C_{17}H_{21}ClN_2$ 289, observado m/e 290 ($M + H$)⁺ (2.4 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

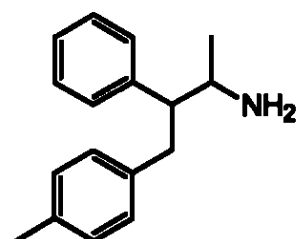


15 2-Amino-3-(7-azaindol-N-il)-4(4-cloro)fenilbutano

Este compuesto fue preparado de forma análoga a la del Ejemplo de Referencia 28.

LC/MS: calculado for $C_{17}H_{18}ClN_3$ 300, observado m/e 301 ($M + H$)⁺ (2.7 mins.).

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 32



4-(4-Metilfenilo)-3-fenilbutano-2-amina (mezcla de 4 isómeros)

25 Etapa A 1-Feniloacetona

A una solución de N-metilo-N-metoxiacetamida (9.9mL, 97 mmol) en éter (300 mL) a 0°C se añadió cloruro de benzilomagnesio (97 mL a una solución de 1M en éter). La mezcla de reacción turbada blanquecina fue calentada durante 2 h y saciada a continuación mediante cuidadosa adición de ácido hidroclicórico 1N (100 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄ y concentrada. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo 0-10% de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 7.1Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.3Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS: m/e 135 (M + H)⁺ (1.95 mins.).

10 Etapa B 4-(4-Metilfenilo)-3-fenilbutano-2-ona

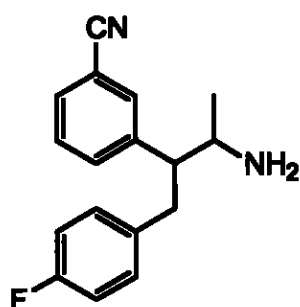
1-Feniloacetona (200 mg, 1.49 mmol) fue mezclada con hidróxido de potasio en polvo (167 mg, 2.98 mmol) y bromuro de tetra-n-butilamonio (1mol %, 5 mg) en un matraz sin solvente. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 90 mins.. Antes de la adición de 1-(clorometilo)-4-metilbenceno (198 µl, 1.49 mmol).

15 La mezcla de reacción fue entonces agitada durante la noche antes de diluirla en agua y CH₂Cl₂. La capa acuosa fue separada y neutralizada a pH 7 con ácido hidroclicórico 2N y extraída de nuevo en CH₂Cl₂. Los productos de lavados orgánicos combinados fueron secados con MgSO₄ y concentrados. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo de 0-10% EtOAc/hexano para dar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.05 (d, 7.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14, 7.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). LC-MS: m/e 239 (M + H)⁺ (3.61 mins.).

Etapa C 4-(4-Metilfenilo)-3-fenilbutano-2-amina

25 A una solución de 4-(4-metilfenilo)-3-fenilbutano-2-ona (308 mg, 1.29 mmol) en 7M amonio en MeOH (5 mL) y ácido acético (3 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (130 mg, 2.06 mmol) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue saciada echándola en una solución de carbonato de sodio 2M y extraída por EtOAc. La capa acuosa fue salinizada y extraída de nuevo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO₄ y concentrados para dar el compuesto del título como una mezcla de 4 isómeros, que fue utilizada sin más purificación. LC-MS: m/e 240 (M + H)⁺ (2.22 mins.).

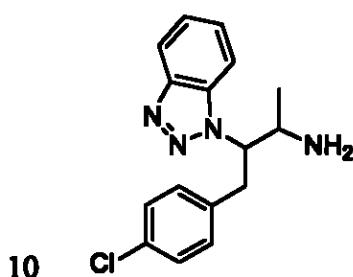
EJEMPLO DE REFERENCIA 33



3-[2-Amino-1-(4-fluorobenzilo)propilo]benzonitrilo

Preparada utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, Etapas B y C utilizando 3-(2-oxopropilo)benzonitrilo y 1-(clorometilo)-4-fluorobenzeno como reactantes en Etapa B. LC-MS: m/e 269 ($M + H$)⁺ (2.87 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 34



2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenilo)-1-metilpropilamina

Etapa A 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-il)-N-metoxi-N-metiloacetamida

Una mezcla de 1.77 g (10 mmol) de 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il) ácido acético, 1.07 g (11 mmoles) de hidrocloreuro N,O-dimetilohidroxilamina, 5.8 g (11 mmol) de PyBOP, y 3.4 mL (24.2 mmol) de diisopropiloetilamina en 50 mL CH₂Cl₂ fue agitada durante la noche en RT. Esta mezcla fue dividida entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera y secada sobre MgSO₄ anhidroso. El retiro de solvente dio un producto crudo que fue purificado en gel de sílice utilizando 60% EtOAc en hexano como solvente para dar 2.01 g de la amida deseada como sólido. ¹H NMR: (CDCl₃): δ 3.26 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 7.35-8.2 (m, 4H).

Etapa B 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenilo)-N-metoxi-N-metilo-propanamida.

A una solución de 2.0 g (9 mmol) de 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-metoxi-N-metiloacetamida en 15 mL de THF anhidroso a -78 °C, 10 mL (10 mmol) de 1M litio bis(trimetilsilil)amida fue añadida con cuentagotas. Después de agitada durante 25 minutos, se añadió una solución de 2.06 g (10 mmol) de bromuro de 4-clorobenzilo en 2 mL de THF anhidroso añadido. La mezcla de reacción resultante fue dejada calentar a RT y agitada durante 6 h. Esta reacción fue saciada, diluída con 75 mL EtOAc y lavada 3 veces con 10 mL c/u de salmuera. Después del secado, el retiro de

la fase orgánica dio un producto crudo que fue purificado en gel de sílice utilizando 40% EtOAc en hexano como solvente para obtener el producto deseado como sólido. ^1H NMR: (CDCl_3): δ 3.2 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 6.32 (t, 1H), 6.9-8.2 (m, 8H).

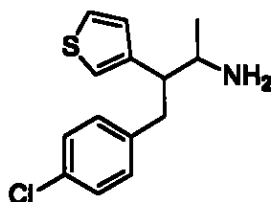
5 Etapa C 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenilo)-butano-2-ona

A una solución de 1.73 g (5 mmol) de 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenilo)-N-metoxi-N-metilo-propanamida en 10 mL de THF anhidroso a 0 °C, 4 mL (10 mmol) de 2.5M de bromuro de magnesio en éter fueron añadidos. La mezcla de reacción fue agitada durante 4 h según fue calentada a RT. La reacción fue saciada
10 añadiendo 10 mL 1N HCl y la mezcla resultante fue dividida entre EtOAc y agua. La fase orgánica fue lavada con salmuera y secada sobre solvente MgSO_4 anhidroso. El retiro del solvente dio una ketona cruda que fue purificada en gel de sílice utilizando 40% EtOAc en hexano para proveer la ketona deseada.

Etapa D 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenilo)-1-metilo propilamina

15 A una solución de 1.18 g (4 mmol) de 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenilo)-butano-2-ona en 8.5 mL (60 mmol) de 7N amonio en MeOH a 0 °C, se añadieron 4 mL (964 mmol) de ácido acético glacial, seguido de 410 mg (6.5 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se dejó calentar la mezcla de reacción a RT y fue agitada durante la noche. La reacción fue dividida entre EtOAc y solución saturada
20 de NaHCO_3 . La fase orgánica fue secada sobre MgSO_4 anhidroso. El solvente fue retirado en vacío y el residuo fue purificado en gel de sílice utilizando una mezcla de 5% 2N de solución de amoníaco metanólico y 95% CH_2Cl_2 para dar la amina deseada como mezcla de diastereómeros. LC-MS, RT = 2.0 mins., m/e = 301.

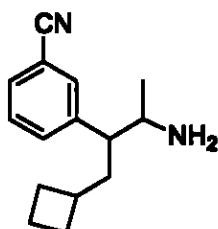
25 EJEMPLO DE REFERENCIA 35



3-(4-Clorofenilo)-2-(tiofeno-3-il)-1-metilpropilamina

La amina del título fue preparada por el método descrito en Ejemplo de Referencia 34, substituyendo tiofeno-3- ácido acético por 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il) ácido acético En Etapa A. LC-MS, RT = 2.19 mins., m/e = 266.
30

EJEMPLO DE REFERENCIA 36



2-(3-Cianofenilo)-3-ciclobutil-1-metilpropilamina

Etapa A 1-(3-cianofenilo)acetona

El compuesto del título fue preparado de 3-bromobenzonitrilo y acetato de esopropinilo por el procedimiento del Ejemplo de Referencia 20, Etapa A.

Etapa B 3-(3-Cianofenilo)-4-ciclobutil-butano-2-ona

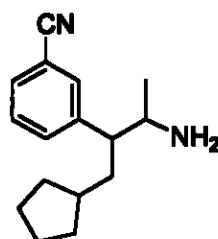
A una solución de 1.45 g (9.07 mmol) de 1-(3-cianofenilo)acetona en 18 mL de acetonitrilo, se añadió 1.1 mL (9.5 mmol) bromuro de ciclobutilo y 5.91 g (18.1 mmol) de carbonato de cesio. Después de calentar la solución en un baño de 60 °C durante la noche, fue enfriada y filtrada. El filtrado fue dividido entre agua y EtOAc y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera en columna flash, lavada con salmuera y concentrada. El residuo fue purificado en columna de flash utilizando una gradiente de 5-10% EtOAc/hexano para aislar el compuesto del título. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 1.5-2.2 (m, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 4H).

Etapa C 2-(3-Cianofenilo)-3-ciclobutil-1-metilpropiloamina

Esta amina fue preparada siguiendo el método del Ejemplo de Referencia 3, Etapas E-I. LC-MS, RT = 2.48 mins., m/e = 229.

Los compuestos de Ejemplos de Referencia 37 y 38 fueron obtenidos por procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 36.

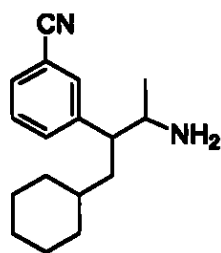
EJEMPLO DE REFERENCIA 37



2-(3-Cianofenilo)-3-ciclopentilo-1-metilpropilamina

LC-MS, RT = 2.7 mins., m/e = 243.

EJEMPLO DE REFERENCIA 38



2-(3-Cianofenilo)-3-ciclohexilo-1-metilpropilamina
LC-MS, RT = 2,8 mins., m/e = 257.

5

EJEMPLO 1
Síntesis Automatizada de una Librería de Amida de Una Dimensión

La siguiente síntesis de una librería de amida unidimensional sencilla de compuesto puro fue realizada en un sistema de MYRIAD CORE. Todos los recipientes de reacciones fueron secados en una corriente de a 120°C durante 12 h antes de ser utilizados. Todos los solventes fueron secados sobre tamices durante al menos 12 h antes de ser usados. Se preparó una solución de materia adecuada de hidrocloreuro de amins.a *N*-[2,3-bis(4-clorofenilo)-1-metilpropilo] (isómero alfa) inmediatamente antes de usarla en piridina con equivalentes de 0,05 (relativos a *N*-[2,3-bis(4-clorofenilo)-1-metilpropilo]-hidrocloreuro de amins.a (isómero alfa) de dimetilamins.opiridina añadido; los ácidos carboxílicos diversos disponibles de fuentes comerciales fueron disueltos inmediatamente antes de ser usados en DMSO. Las cantidades relativas de reactantes y reagentes correspondientes aparecen indicadas en el Cuadro 1.

20 Cuadro 1.

Sustancia	Cantidad por recipiente de reacción	MW	Concentración	mmols	Equivs.
Ácido en DMSO	1 mL	N/A	0.2 M	0.2	1.67
EDC/HOBt cóctel en cloroformo deuterado	0.8 mL	EDC: 191.71 HOBt: 135.13	0.25 M c/u	0.2 c/u	1.67 c/u
Amins.a en piridina con dimetiloamins.opiridina catalizadora (~0.05 eq.)	0.6 mL	294.227	0.2M	0.12	1.0

Procedimiento: Al recipiente uno, de un total de 192 recipientes de 10mL de reacción MYRIAD secados bajo corriente de nitrógeno se añadió la subunidad de ácido diverso (1.0 mL, 0.2 mmoles, 0.2 M en DMSO); repitiéndose la operación para las 191 reacciones restantes hasta que el total de 192 había sido numerado para todos los recipientes de reacción. A cada uno de los 192 recipientes de reacción bajo nitrógeno se añadió el cóctel EDC/HOBt (0.8 mL, 0.2 mmoles, 0.25 M c/u en cloroformo deuterado). Finalm^{ins}.te, a c/u de los 192 recipientes de reacción se añadió *N*-[2,3-bis(4-clorofenilo)-1-metilpropilo]-hidrocloruro de am^{ins}.a (isómero alfa) (0.6 mL, 0.12 mmoles, 0.2M en piridina). Las reacciones fueron entonces dejadas durante 4 h a temperatura ambiente (20-25° C) seguido de 16 horas a 65°C con nitrógeno con agitación (1s pulsación de nitrógeno cada 30 mins.utos). Las reacciones crudas fueron analizadas por HPLC-MS, Método 1.

LC Analítico - Método 1:

15	Columna:	MetaChem Polares C-18A, 30 mm X 4.6 mm, 5.0 µm
	Eluyente A:	0.1% TFA en agua
	Eluyente B:	0.1 % TFA en acetonitrilo
	Gradiente:	5% B a 95 % B en 3,3 mins.utos, gradiente de vuelta a 5% B en 0,3 mins.utos
20	Flujo:	2,5 mL/mins..
	Temperatura de columna:	50° C
	Cantidad inyectada:	5 uL de mezcla de reacción cruda sin diluir
	Detección:	UV a 220 y 254 nm.
25	MS:	API-ES modalidad de ionización, gama de escansionado de masa (100-700)
	ELSD:	Detector de Dispersión de Luz

Las reacciones en crudo fueron purificadas por HPLC preparativo utilizando detección basada en UV (Método Preparativo 2). Se analizó entonces la pureza de las fracciones recogidas con LC-MS (Método Analítico 3); las fracciones que mostraron poseer más de 90% de pureza fueron seleccionadas y liofilizadas en 40 mL EPA.

Preparativo LC - Método 2:

35	Columna:	MetaChem Polares C-18A, 100 mm X 21.2 mm, 10 µm
	Eluyente A:	0.1% TFA en agua
	Eluyente B:	0.1% TFA en acetonitrilo
	Pre-inyectado:	1.0 mins.uto
40	Retención Post-Inyectado :	0.0 mins.

94

Gradiente: 10% B a 100 % B en 6.0 mins.utos, retenido a 100% B durante 2 mins.utos más, gradiente de vuelta 100% B a 10% B en 1.5 mins.utos.

Flujo: 25 mL/mins..

5 **Temperatura de columna:** ambiente

Inyectado: 1.5 mL mezcla de reacción cruda sin diluir.

Detección: UV a 220 y 254 nm.

Método Analítico LC 3:

10 **Columna:** MetaChem Polares C-18A, 30 mm X 2.0 mm, 3.0 µm

Eluyente A: 0.1% TFA en agua

Eluyente B: 0.1% TFA en acetonitrilo

Gradiente: 5% B a 95 % B en 2.0 mins.utos, rampa de retorno a 5% B en 0.1 mins.

15 **Flujo:** 1.75 mL/mins..

Temperatura de Columna: 60°C

Inyectado: 5 uL de fracción sin diluir.

Detección: UV a 220 y 254 nm.

MS: API-ES modalidad de ionización, gama de escansionado de masa (100-700)

20 **ELSD:** Detector de Dispersión de Luz

Parámetros de liofilización

Punto Inicial de Congelación: 1 h a -70°C

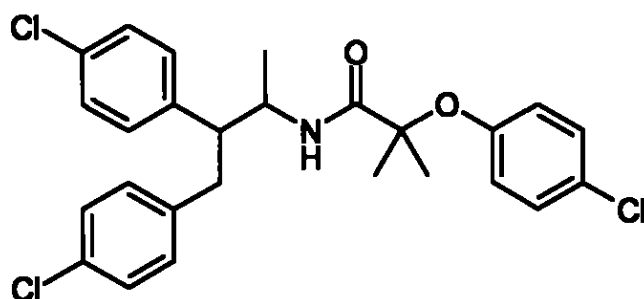
25 **Temperatura del Condensador en Fase de Congelación:** -50°C

Cuadro de la Fase de Secado:

Temperatura en almacenamiento (C)	Duración (mins.utos)	Punto de Vacío (mTorr)
-60°	240	25
-40°	240	25
5°	480	25
20°	1000	25

EJEMPLOS 2 y 3

97



N-[2,3-Bis(4-Clorofenilo)-1-metilpropilo]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida
(Diastereómeros α y β).

- A una solución de 2-(4-clorofeniloxi)-2-ácido metilpropiónico (Aldrich, 0.22 g, 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C se añadió una gota de DMF y cloruro oxalilo (0.27 mL, 3.0 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción fue concentrada en un evaporador giratorio y secada bajo vacío, y el resultante crudo de cloruro acilo fue utilizado sin más purificación. Entonces, el cloruro acilo crudo fue disuelto en 1 mL CH_2Cl_2 y fue añadido a una suspensión de
- 2-amino-3,4-bis(4-clorofenilo)sal de hidrocloreto de butano (Ejemplo de Referencia 1) (diastereómero α contaminado con algún diastereómero β , 0.20 g, 0.60 mmol) y *N*-metilomorfina (0.27 mL, 2.4 mmol) en 4 mL CH_2Cl_2 . Después de agitado a temperatura ambiente durante 6 h, la mezcla de reacción fue cargada a una columna de gel de sílice, que fue eluida con 10% EtOAc para dar un isómero puro de más rapidez de elusión (diastereómero α) y un isómero de elusión más lenta (diastereómero β).
- Diastereómero α : ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.24 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.88 (ddd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.88 (d, 3H). LC-MS: m/e 490($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (4.7 mins.).
- Diastereómero β : ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.16 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.03 (ddd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.30 (s, 3H). LC-MS: m/e 490($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (4.7 mins.).

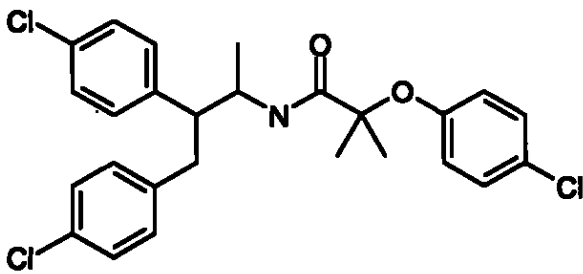
- Se prepararon los Ejemplos 4-7 (Cuadro 2) siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos 2 y 3 sustituyendo 2-amino-3,4-bis(4-clorofenilo)sal de hidrocloreto de butano con las aminas apropiadas de los Ejemplos de Referencia y 2-(4-clorofeniloxi)-2-ácido metilpropiónico con los ácidos apropiados de los Ejemplos de Referencia. En algunos casos, se utilizaron ácidos o cloruros acilos comerciales, y *N*-disopropilo-etilamina puede ser utilizada en lugar de *N*-metilomorfina con resultados semejantes. Las designaciones de diastereómeros (α ó β) corresponden a designaciones de las aminas iniciadoras.

Cuadro 2. Compuestos preparados según los métodos descritos en los Ejemplos 2-3.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e	Diastereómero α y/o β
4.	N-[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		4.5	456	α
5.	N-[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3,5-difluorfeniloxi)-2-metilpropanamida		4.4	458	α
6.	N-[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.9	423	α
7.	N-[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-(3-piridilo)propilo]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		3.0	457	α

EJEMPLOS 8 y 9

5



N-[2,3-Bis(4-Clorofenilo)-1-metilpropilo]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida (Diastereómero α, Enantiómeros A y B).

10 Se hizo el preparativo HPLC en un sistema Gilson HPLC para la separación de enantiómeros. De aquí, una solución de N-[2,3-bis(4-clorofenilo)-1-metilpropilo]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida (Diastereómero α) (Ejemplo

60, 1.0 g) en hexano (3 mL)/etanol (7 mL) fue cargada a una columna Chiralpak AD (2 cm x 25 cm), que fue eluída con etanol 5% en hexano (flujo a 9 mL/mins., 500 µL por inyección) para dar dos enantiómeros puros.

Enantiómero de elución más rápida (Enantiómero A): HPLC analítico: tiempo de retención = 7.8 mins. (Chiralpak AD columna a flujo = 0.75 mL/mins., 5% etanol/hexano). LC-MS: m/e 490 (M + H)⁺ (4.7 mins.).

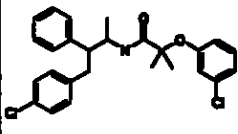
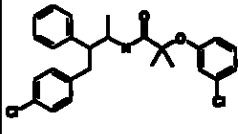
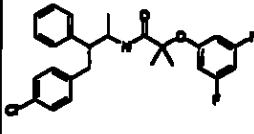
Enantiómero de elución más lenta (Enantiómero B): HPLC analítico: tiempo de retención = 9.6 mins. (Chiralpak AD columna, a flujo = 0.75 mL/mins., 5% etanol/hexano). LC-MS: m/e 490 (M + H)⁺ (4.7 mins.).

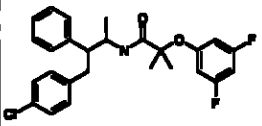
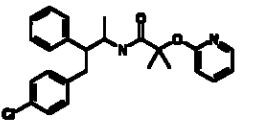
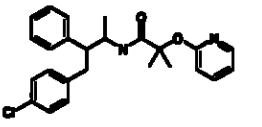
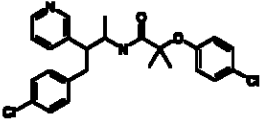
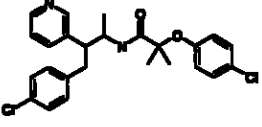
10

Ejemplos 10-17 (Cuadro 3) fueron aislados como enantiómeros sencillos siguiendo los procedimientos escritos en Ejemplos 8-9 del material racémico correspondiente (Cuadro 2) con adecuadas modificaciones de (1) la composición del eluyente (4-15% etanol/hexano), (2) grado de flujo (6-9 mL/mins.) y (3) el volumen de inyección (200 a 2000 µL).

15

Cuadro 3. Compuestos enantioméricos aislados de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos 8-9.

Ej. No	Nombre	Estructura	Tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e	Enantiómero A o B
10b	N-[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		4.5	456	A
11.	N-[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		4.5	456	B
12.	N-[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3,5-difluorfeniloxi)-2-metilpropanamida		4.3	458	A

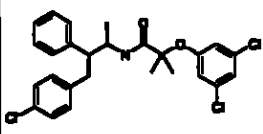
13.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3,5-difluorfeniloxi)-2-metilpropanamida		4.3	458	B
14.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.9	423	A
15.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.9	423	B
16.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-(3-piridilo)propilo]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		3.0	457	A
17.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-1-metilo-2-(3-piridilo)propilo]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		3.0	457	B

5 El Ejemplo 18 (Cuadro 4) fue preparado siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos 2-3 usando *N*-[3-(4-clorofenilo)-2(S)-fenilo-1(S)-metilpropilo]-hidrocloruro de amins.a del Ejemplo de Referencia 4 con el ácido carboxílico apropiado.

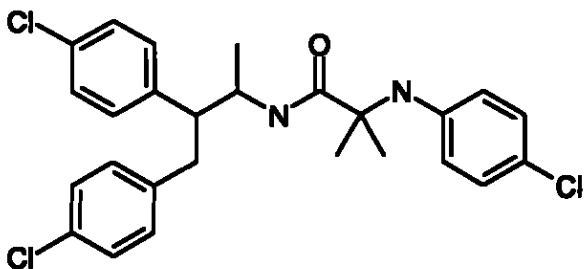
Cuadro 4. Compuestos enantioméricos individuales preparados con *N*-[3-(4-clorofenilo)-2(S)-fenilo-1(S)-metilpropilo]-hidrocloruro de amins.a del Ejemplo de Referencia 4.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e
---------	--------	------------	-----------------------------	---------------------------

99

18.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenilo)-2(<i>S</i>)-fenilo-1(<i>S</i>)-metilpropilo]-2-(3,5-diclorofenilo)-2-metilpropanamida		4.7	490
-----	--	--	-----	-----

EJEMPLO 19

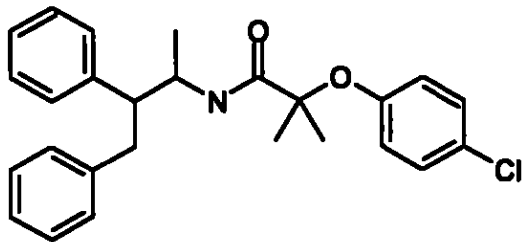


5 *N*-[2,3-Bis(4-clorofenilo)-1-metilpropilo]-2-(4-clorofenilamins.o)-2-metilpropanamida.

A una mezcla de 2-amino-3,4-bis(4-clorofenilo)al de hidrocloreto de butano (Diastereómero α , Sección I, Ejemplo de Referencia 1, 0.31 g, 0.94 mmol) y 2-(4-clorofenilamins.o)-2-ácido metilpropiónico (0.20 g, 0.94 mmol) en 5 mL CH_2Cl_2 se añadió *N*-metilmorfolina (0.41 mL, 3.5 mmol) y tri(pirrolidinilo)hexafluorofosfato de fosfonio (0.73 g, 1.4 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción fue cargada a una columna de gel de sílice eluida con 30% EtOAc en hexano para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.18 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.56 (d, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.78 (ddd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.82 (d, 3H). LC-MS: m/e 489 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (4.3 mins.s.).

EJEMPLO 20

20



N-(2,3-Difenilo-1-metilpropilo)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanamida (Diastereómero β)

Una solución de 2-(4-clorofenoxi)-2-ácido metilpropiónico (20 mg, 0.095 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) y DMF (10 μL) fue tratada con cloruro de oxalilo (11 μL). Después de 30 mins.utos, la reacción fue concentrada y el residuo fue

102

100

disuelto en 1 mL CH₂Cl₂. Esta solución fue añadida a una mezcla de 16 mg N-(2,3-difenilo-1-metilpropiloamina (isómero beta de Ejemplo 2) y 1 mL de NaHCO₃ saturado. La reacción fue agitada durante la noche y la capa orgánica fue retirada con una pipeta. La purificación de esta solución por preparativo TLC eluída con 30% EtOAc/hexano dió el compuesto del título. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.85-3.05 (m, 3H), 4.44(m, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.75-7.4 (m, 14H). LC-MS: R_t = 4.4 mins.. m/e = 422.2 (M+1).

Los siguientes compuestos en el Cuadro 5 fueron preparados siguiendo los procedimientos del Ejemplo 20, sustituyendo una amina adecuada por N-(2,3-difenil-1-metilpropiloamina y el ácido carboxílico apropiado por 2-(4-clorofenoxi)-2-ácido metilo-propiónico.

Cuadro 5.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e
21.	N-[3-(4-clorofenilo)-1-metilo-2-fenilopropilo]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		5.5	456.0
22.	N-(3-(4-clorofenilo)-2-fenilo-1-metilpropilo)-2-metil-2-fenoxi-propanamida		5.3	422.2

Los siguientes compuestos en el Cuadro 6 fueron preparados siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 2-3 sustituyendo una amina apropiada por N-(2,3-difenil-1-metilpropilamina y el ácido carboxílico correspondiente por 2-(4-clorofenoxi)-2-metilo-ácido propiónico.

Cuadro 6. Compuestos preparados según los métodos descritos en Ejemplos 2-3.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e	Diastereómero α y/o β
23.	N-[3-(4-Clorofenilo)-2-(3,5-difluorfenilo)-1-metilpropilo]-2-metilo-2-(2-		3.9	459	α

103

101

	piridiloxi)propanamida				
--	------------------------	--	--	--	--

Los siguientes compuestos en el Cuadro 7 fueron aislados según los procedimientos de separación de enantiómeros descritos en Ejemplos 8-9.

5 Cuadro 7. Compuestos enantioméricos aislados según los métodos descritos en Ejemplos 8-9.

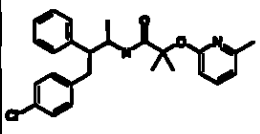
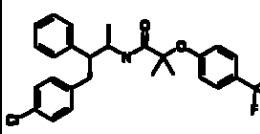
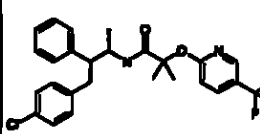
Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e	Enan-tiómero A o B
24.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(3,5-difluorfenilo)-1-metilpropilo]-2-metil-2-(2-piridiloxi)propanamida		3.9	459	A
25.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(3,5-difluorfenilo)-1-metilpropilo]-2-metilo-2-(2-piridiloxi)propanamida		3.9	459	B

10 Los siguientes compuestos en el Cuadro 8 fueron preparados con *N*-[3-(4-clorofenilo)-2(S)-fenilo-1(S)-metilpropilo]-amina, hidrocloreuro de Ejemplo de Referencia 4 y el ácido apropiado para obtener un enantiómero individual.

15 Cuadro 8. Compuestos enantioméricos individuales preparados con *N*-[3-(4-clorofenilo)-2(S)-fenilo-1(S)-metilpropilo]-amina, hidrocloreuro.

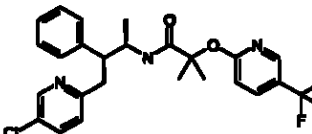
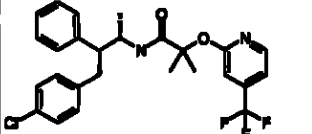
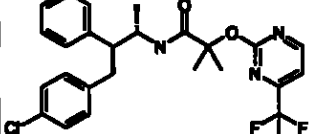
Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e
26.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-Clorofenilo)-1-metil-2-fenilpropilo]-2-(5-cloropiridiloxi)-2-metilpropanamida		4.2	457

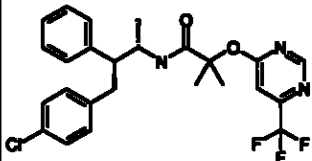
104

27.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-Clorofenilo)-1-metil-2-fenilpropilo]-2-(6-metilpiridiloxi)-2-metilpropanamida		3.8	437
28.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-Clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-trifluormetilfeniloxi)-2-metilpropanamida		4.5	490
29.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-Clorofenil)-1-metil-2-fenilpropilo]-2-(5-trifluormetilpiridiloxi)-2-metilpropanamida		4.3	491

5 Ejemplos 30-33 (Cuadro 9) preparados de *N*-[3-(4-clorofenil)-2(*S*)-fenilo-1(*S*)-metilpropil]amina, hidrocloreto (Ejemplo de Referencia 4) ó *N*-[3-(5-cloro-2-piridilo)-2(*S*)-fenil-1(*S*)-metilpropil]amina, hidrocloreto (Ejemplo de Referencia 18) y el ácido carboxílico apropiado siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos de Referencia 2-3 (via un intermediato de cloruro de acilo) o Ejemplo 19 (con un agente correspondiente).

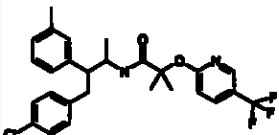
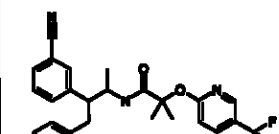
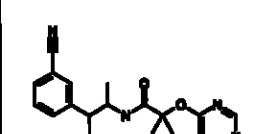
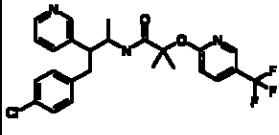
Cuadro 9.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e
30.	<i>N</i> -[3-(5-cloro-2-piridilo)-2(<i>S</i>)-fenil-1(<i>S</i>)-metilpropilo]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.7	492
31.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2(<i>S</i>)-fenilo-1(<i>S</i>)-metilpropilo]-2-(4-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		4.3	491
32.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2(<i>S</i>)-fenil-1(<i>S</i>)-metilpropilo]-2-(4-trifluormetil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida		3.9	492

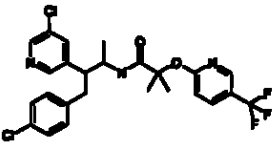
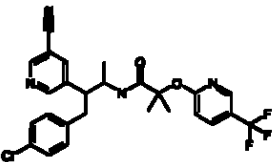
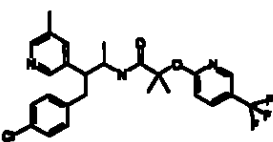
33.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropilo]-2-(4-trifluormetil-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida		4.1	492
-----	---	--	-----	-----

Se prepararon los Ejemplos 34-39 (Cuadro 10) de la amina apropiada y ácido de los Ejemplos de Referencia siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos 2-3 (via un intermediato de cloruro de acilo) o Ejemplo 19 (con un reagente correspondiente).

Cuadro 10.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	de HPLC-espectro de masa m/e	Diaster-eómero α y/ ó β
34.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		4.4	505	α
35.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-cianofenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		4.1	516	α
36.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-cianofenilo)-1-metilpropilo]-2-(6-trifluormetilo-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida		4.0	517	α
37.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-		2.7	492	α

104

	metilpropanamida				
38.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.9	526	α
39.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.7	517	α
40.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-metil-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		2.8	506	α

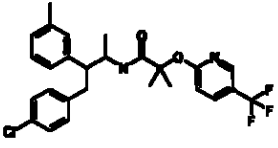
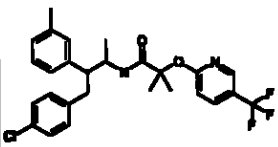
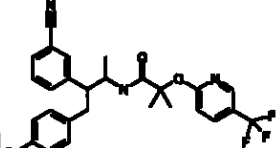
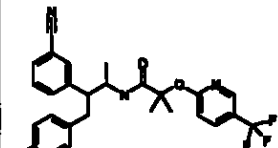
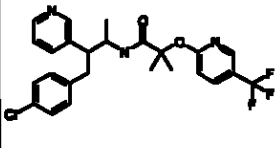
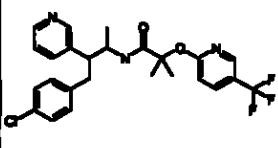
Los Ejemplos 41-52 (Cuadro 11) fueron aislados como enantiómeros individuales del material racémico correspondiente (Cuadro 10) siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos 8-9 con modificaciones correspondientes de

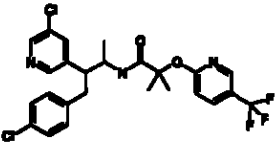
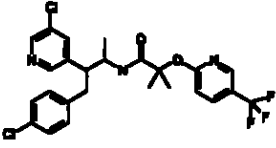
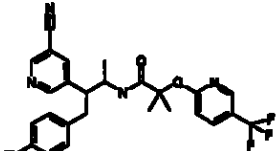
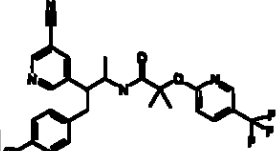
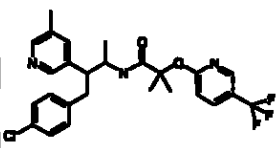
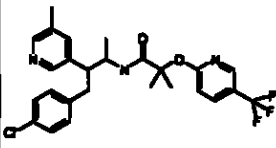
5 (1) composición de eluyente (4-15% etanol/hexano), (2) grado de flujo (6-9 mL/min.) y (3) volumen de inyección (200 a 2000 μ L).

Cuadro 11. Compuestos enantioméricos aislados según los métodos descritos en Ejemplos 8-9.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa <i>m/e</i>	Enan-tiómero A or B
---------	--------	------------	-----------------------------	----------------------------------	---------------------

107

41.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		4.4	505	A
42.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenilo)-2-(3-metilfenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		4.4	505	B
43.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenilo)-2-(3-cianofenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.9	516	A
44.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenilo)-2-(3-cianofenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.9	516	B
45.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		2.7	492	A
46.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		2.7	492	B

47.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.8	526	A
48.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.8	526	B
49.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.7	517	A
50.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenilo)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.7	517	B
51.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenil)-2-(5-metilo-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		2.8	506	A
52.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenil)-2-(5-metil-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		2.8	506	B

Ejemplos 53-56 (Cuadro 12) fueron aislados como diastereómeros según indicado (Isómero A ó B) en columnas de cromatografía de gel de sílice. Los

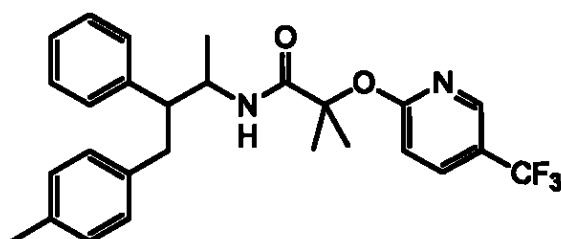
enantiómeros sencillos observados fueron separados en la columna quiral AD anteriormente indicada.

Cuadro 12.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e	Diastereómero o A ó B
53.	N-(3-(4-clorofenilo)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metil)propil-2-(5-trifluormetil-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida		3.89	532.1	B
54.	N-(3-(4-clorofenilo)-2-(N-metil-N-fenil)amina-1-metil)propil-2-(5-trifluormetil-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida		4.40	521	Enantiómero individual derivado de Isómero B
55.	N-(3-(4-clorofenilo)-2-(Endol-N-il)-1-metil)propil-2-(5-trifluormetil-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida		4.32 ^{b,c}	531	Enantiómero individual derivado de Isómero B
56.	N-(3-(4-clorofenilo)-2-(Endol-N-il)-1-metil)propil-2-(5-trifluormetil-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida		4.40 [*]	533	B

5

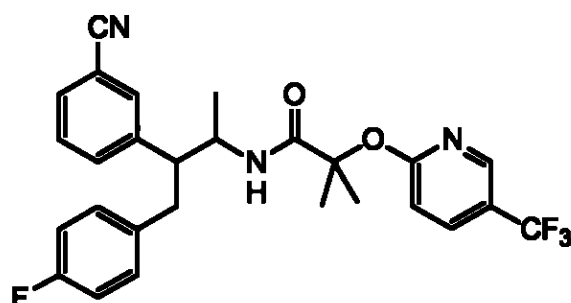
EJEMPLO 57



2-Metilo-N-[1-metil-3-(4-metilfenil)-2-fenilpropilo]-2-[[5-(trifluormetilo)piridina-2-il]oxi}propanamida

- 5 A una solución de 2-metilo-2-[[5-(trifluorometilo)piridina-2-il]oxi}ácido propanoico (Ejemplo de Referencia 14, 250 mg, 1.04 mmol) y 4-(4-metilfenilo)-3-fenilbutano-2-amina (Ejemplo de Referencia 102, 260 mg, 1.04 mmol, mezcla de 4 isómeros) en CH₂Cl₂ (5.5 mL) a RT, se añadió diisopropiletilamina (272 µl, 1.56 mmol) seguido de PyBOP (649 mg, 1.25 mmol)
- 10 y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. La reacción fue purificada cargando la mezcla de reacción directamente a una columna de gel de sílice y eluyendo 0-30% EtOAc/hexano para dar el compuesto del título como mezcla de 4 isómeros. Los diastereómeros fueron separados por HPLC en una columna ZORBAX RxSi eluyendo 97% hexano: 3% etanol a 20 mL/mins. con tiempos de retención de:
- 15 -menos diastereómero polar eluido a 4.73 mins.utos; más diastereómero polar eluido en 5.87 mins.utos. El diastereómero polar más popular fue adicionalmente separado en enantiómeros en una columna ChiralPak AD eluyendo con 95% hexano : 5% etanol a 8 mL/mins. con tiempos de retención de:
- 20 menos enantiómero polar eluido en 6.84 mins.utos; más diastereómero polar eluido en 8.36 mins.utos.
- Menos diastereómero polar: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 7.00 (dd, J = 21.3, 8.0 Hz, 4H), 6.91 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.84 (dt, J = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.2, 7.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/e 471 (M + H)⁺ (4.22 mins.)
- 25 Más diastereómero polar: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 30.4, 6.2 Hz, 4H), 6.82 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 5.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.36 (ddt, J = 9.1, 6.7, 6.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LC-MS: m/e 471 (M + H)⁺ (4.17 mins.).
- 30

35 **EJEMPLO 58**



N-[2-(3-Cianofenilo)-3-(4-fluorfenilo)-1-metilpropilo]-2-metilo-2-{[5-(trifluormetilo)piridina-2-il]oxi}propanamida

- 5 Preparado como en EJEMPLO 57 usando solamente 3-[2-amino-1-(4-fluorobenzilo)propilo]benzonitrilo (Ejemplo de Referencia 33) como la amina componentes para dar el compuesto del título como mezcla de 4 isómeros. Los diastereómeros fueron separados por HPLC en una columna Zorbax RxSi eluyendo 96% hexano: 4% etanol at 20 mL/mins. con tiempos de retención de: menos polar
- 10 diastereómero eluido a 11.75 minutos; -más polar diastereómero eluido a 15.17 minutos. El diastereómero más polar fue adicionalmente separado en enantiómeros en una columna ChiralPak AD eluyendo con 92% hexano : 8% etanol a 8 mL/mins. con tiempos de retención de: menos polar enantiómero eluido a 9.65 minutos; más polar diastereómero eluido a 11.78 minutos.
- 15 Menos polar diastereómero: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.96-6.78 (m, 5H), 5.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.7 (dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LC-MS: m/e 500 ($M + H$) $^+$ (4.33 mins.)
- 20 Más polar diastereómero: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 6.78 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 4.26 (dq, $J = 10, 6.6$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.85 (ddt, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 13.7, 11.4$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-MS: m/e 500 ($M + H$) $^+$ (4.25 mins.).

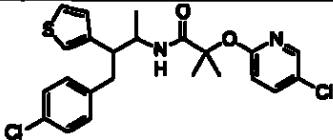
25

El compuesto del Cuadro 13 fue preparado de la amina apropiada y ácido de los Ejemplos de Referencia siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos 2-3 (via cloruro de acilo intermediato) o Ejemplos 19 (con el correspondiente reagente.)

30

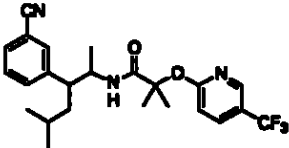
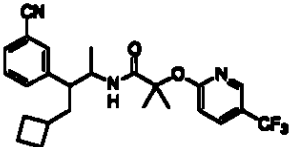
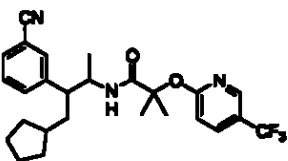
Cuadro 13.

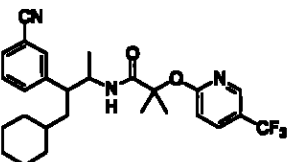
Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención)	HPLC-espectro de masa
---------	--------	------------	----------------------	-----------------------

				<i>m/e</i>
59.	N-(3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(tiofeno-3-il)propilo)-2-metil-2-(5-cloropiridina-2-il)oxi)-2-metilpropanamida		4.21	463

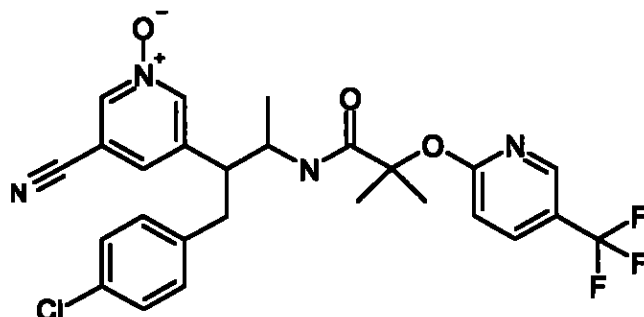
Los compuestos en el Cuadro 14 fueron aislados según el procedimiento para separación de enantioómeros descrito en Ejemplos 8-9.

5 Cuadro 14. Compuestos enantioméricos aislados según los métodos descritos en los Ejemplos 8-9.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	de HPLC-espectro de masa <i>m/e</i>	Enantiómero A ó B
60.	N-(2-(3-cianofenilo)-1,4-dimetilpentil)-2-metilo-2((5-(trifluormetilo)piridina-2-il)oxi)-propanamida		4.0	448	B
61.	N-(2-(3-cianofenilo)-3-ciclobutil-1-metilpropilo)-2-metilo-2((5-(trifluormetilo)piridina-2-il)oxi)-propanamida		4.1	460	B
62.	N-(2-(3-cianofenilo)-3-ciclopentil-1-metilpropilo)-2-metilo-2((5-(trifluormetilo)piridina-2-il)oxi)-propanamida		4.18	474	B

63.	N-(2-(3-cianofenilo)-3-ciclohexil-1-metilpropilo)-2-metilo-2((5-(trifluormetilo)piridina-2-il)oxi)-propanamida		4.29	488	B
-----	--	---	------	-----	---

EJEMPLO 64



5 Piridina N-Óxido de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida (Enantiómero B)

Una mezcla de N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida (Enantiómero B, Ejemplo 50, 0.10 g, 0.19 mmol) y *m*-ácido cloroperbenzoico (77%, 0.15 g, 0.67 mmol) en 2 mL de

10 cloruro metileno fue agitada a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue purificado por HPLC eluyendo en una columna C18 de fase inversa con 30 a 100% acetonitrilo en agua (conteniendo 0.1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.58 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (br d, 1H), 7.97 (dd, 1H),

15 7.81 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 0.94 (d, 3H). LC-MS: m/e 533 (M + H)⁺ (4.1 mins.).

EJEMPLO 65

20 Receptor Canabinoide-1 (CB1) Ensayo de enlace.

La determinación de afinidad de unión se basa en receptor recombinante humano CB1 receptor expresado en Ovario de Hámster Chino (CHO) células (Felder et al, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995). Volumen total de ensayo 250 µl (240 µl CB1 de solución de membrana de receptor más 5 µl de solución de

25 compuesto de prueba más 5 µl de solución [3H]CP-55940). La concentración final

de [3H]CP-55940 es 0.6 nM. de amortiguador de unión conteniendo 50mM Tris-HCl, pH7.4, 2.5 mM EDTA, 5mM MgCl₂, 0.5mg/mL de inhibidores libres de ácido graso de albúmina de suero bovino e inhibidores de proteasa (Cat#P8340, de Sigma). Para iniciar la reacción de unión, se añadieron 5 µl de solución de radiología, agitándose la mezcla incubada en un agitador lento durante 1.5 h a 30°C. Se concluye la unión con un colector de 96-pozos y filtrando a través de un fieltro preempapado GF/C en 0.05% de polietilenimina. Se cuantifica la radiotiqueta unida con un contador de escintilación. Se calculan las afinidades de ligazón aparentes para varios compuestos de valores IC₅₀ (DeBlasi et al., Trends Pharmacol Sci 10: 227-229, 1989).

El ensayo de ligazón para receptor CB2 se efectúa de forma similar con receptor humano recombinante expresado en células CHO.

EJEMPLO 66

Receptor Canabinoide-1 (CB1) Ensayo de Actividad Funcional.

La activación funcional del receptor CB1 se basa en receptor humano recombinante CB1 expresado en células CHO (Felder et al, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995). Para determinar la actividad agonista o la actividad agonista inversa de cualquier compuesto de prueba, se mezclan 50 µl de suspensión de célula CB1-CHO con el compuesto de prueba y 70 µl de amortiguador de ensayo conteniendo 0.34 mM 3-esobutil-1-metilxantina y 5.1 µM de forskolina en placas de 96-pozos. El amortiguador de ensayo consiste de solución de sal equilibrada de Earle suplementada con 5 mM MgCl₂, 1 mM glutamina, 10 mM HEPES, y 1 mg/mL de albúmina de suero bovino. La mezcla es incubada a temperatura ambiente durante 30 minutos, y concluida añadiendo 30µL/pozo de 0.5M HCl. El nivel total intracelular cAMP es cuantificado utilizando la New England Nuclear Flashplate y cAMP juego de ensayo radioinmune.

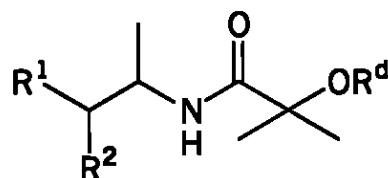
Para determinar la actividad antagonista del compuesto de prueba, la mezcla de reacción también contiene 0.5 nM de agonista CP55940, y el efecto inverso de CP55940 es cuantificado. Alternativamente, se obtienen una serie de curvas de respuesta a dosis para CP55940 con concentración en incremento del compuesto de prueba en cada una de las curvas de respuesta.

El ensayo funcional para el receptor CB2 es realizado de forma similar con el receptor recombinante humano CB2 expresado en células CHO.

Mientras que la invención ha sido descrita e ilustrada con referencia a ciertas aplicaciones particulares, los expertos en la materia apreciarán los diversos cambios, modificaciones, y sustituciones que pueden hacerse de ésta sin alejarse del espíritu y del alcance de la invención. Por ello se intenta que la invención sea definida por el alcance de las reivindicaciones expresadas a continuación y que dichas reivindicaciones sean interpretadas de la forma más amplia razonable.

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



5

(I)

o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, en el que:

R^1 es seleccionado de:

- (1) cicloheteroalquilo,
 (2) arilo,
 10 (3) heteroarilo, y
 (4) $-NR^aR^c$;

donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^b ;

R^2 es seleccionado de:

- 15 (1) C_{1-10} alquilo,
 (2) C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo,
 (3) arilo- C_{1-4} alquilo,
 (4) heteroarilo- C_{1-4} alquilo,

donde cada cicloalquilo, arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^b ;

20

cada R^a es independientemente seleccionado de:

- (1) hidrógeno,
 (2) metilo, y
 (3) $-CF_3$;

25

cada R^b es independientemente seleccionado de:

- (1) halógeno,
 (2) ciano,
 (3) trifluorometilo,
 (4) trifluorometoxi,
 30 (5) C_{1-3} alquilo, y
 (6) C_{1-3} alquilo;

R^c es independientemente seleccionado de:

- (1) hidrógeno,
 (2) C_{1-6} alquilo,
 35 (3) arilo,
 (4) heteroarilo,

- (5) arilo-metilo, y
- (6) heteroarilo-metilo,

cada R^c puede ser sustituido o no por uno a tres sustituyentes seleccionados de R^h ;
 R^d es independientemente seleccionado de:

- 5 (1) cicloalquilo,
- (2) arilo,
- (3) heteroarilo,

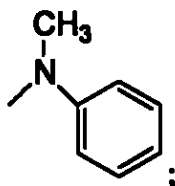
cada R^d puede ser sustituido o no por uno a tres sustituyentes seleccionados de R^h ;
 cada R^h es independientemente seleccionado de:

- 10 (1) halógeno,
- (2) C_{1-3} alquilo,
- (3) -CN, y
- (4) -CF₃;

donde, cuando los grupos piridilo no son sustituidos en nitrógeno, pueden encontrarse
 15 opcionalmente presentes como N-óxido.

2. El compuesto según Reivindicación 1, donde R^1 es
 seleccionado de:

- 20 (1) fenilo,
- (2) piridilo,
- (3) indolil,
- (4) 7-aza-indolil,
- (5) tiofenilo, y
- (6)

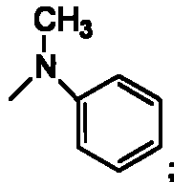


25 donde cada arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno o dos
 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b , y cada piridilo puede
 estar opcionalmente presente com N-óxido;
 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

30 3. El compuesto según Reivindicación 2, donde R^1 es
 seleccionado de:

- (1) fenilo,
- (2) 3-cianofenilo,
- 35 (3) 3-metilfenilo,
- (4) 3,5-difluorofenilo,
- (5) 3-piridilo,

- 5
- (6) 5-cloro-3-piridilo,
 - (7) 5-metilo-3-piridilo,
 - (8) 5-ciano-3-piridilo,
 - (9) 1-oxido-5-ciano-3-piridilo,
 - (10) 1-indolil,
 - (11) 7-aza-indol-N-il,
 - (12) 2-tiofenilo, y
 - (13)



10 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

4. El compuesto según Reivindicación 3, donde R^1 es 5-ciano-3-piridilo; y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

15 5. El compuesto según Reivindicación 2, donde R^2 es seleccionado de:

- (1) C₁-6alquilo,
- (2) C₃-6cicloalquilometilo,
- (3) fenilometilo,
- 20 (4) heteroarilometilo,

donde cada cicloalquilo, arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionado de R^b , y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

25 6. El compuesto según Reivindicación 5, donde R^2 es seleccionado de:

- (1) 2-metilpropilo,
- (2) n-pentil,
- (3) ciclobutilmetilo,
- 30 (4) ciclopentilmetilo,
- (5) ciclohexilmetilo,
- (6) benzilo,
- (7) 4-clorobenzilo,
- (8) 4-metilbenzilo,
- 35 (9) 4-fluorbenzilo,
- (10) 4-metoxibenzilo, y
- (11) (5-cloro-2-piridilo)metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

7. El compuesto según Reivindicación 2, donde R^d es seleccionado de:

- 5 (1) C₄₋₆cicloalquilo,
 (2) arilo,
 (3) heteroarilo,

donde R^d puede ser sustituido o no por uno o dos sustituyentes seleccionados de R^h,
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

10

8. El compuesto según Reivindicación 7, donde R^d es seleccionado de:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo, y
15 (3) pirimidinil,

donde R^d puede ser sustituido o no sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de R^h;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

20

9. El compuesto según Reivindicación 8, donde R^d es seleccionado de:

- (1) fenilo,
 (2) 4-clorofenilo,
 (3) 3-clorofenilo,
25 (4) 3,5-difluorfenilo,
 (5) 3,5-diclorofenilo,
 (6) 2-piridilo,
 (7) 5-cloro-2-piridilo,
 (8) 6-metil-2-piridilo,
30 (9) 5-trifluorometil-2-piridilo,
 (10) 4-trifluorometil-2-piridilo,
 (11) 4-trifluorometil-2-pirimidilo, y
 (12) 6-trifluorometil-4-pirimidilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

35

10. El compuesto según Reivindicación 1, seleccionado de:

- (1) N-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(4-clorofenilxi)-2-metilpropanamida;
(2) N-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
40

o

- (3) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-(3-piridilo)propilo]-2-(4-clorofenilxi)-2-metilpropanamida;
- (4) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3,5-difluorfeniloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (5) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(3,5-diclorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (6) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (7) *N*-[3-(4-clorofenilo)-2-(3,5-difluorfenilo)-1-metilpropilo]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (8) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilo-propilo]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (9) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(6-metil-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (10) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo]-2-(feniloxi)-2-metilpropanamida;
- (11) *N*-[(3-(4-clorofenil)-1-metilo-2-fenilpropilo)-2-(5-trifluormetilpiridiloxi)-2-metilpropanamida];
- (12) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (13) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (14) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (15) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (16) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (17) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (18) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(4-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (19) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(4-trifluormetil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 (20) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(tiofeno-3-il)propil]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (21) *N*-[3-(5-cloro-2-piridil)-2-fenilo-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (22) *N*-[3-(4-metil-fenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-trifluormetil-feniloxi)-2-metilpropanamida;
- 40

- (23) *N*-[3-(4-fluor-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (24) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-indolil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida;
- 5 (25) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (26) *N*-[3-(4-cloro-fenil)-2-(1-indofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (27) *N*-[3-(4-clor-fenil)-2-(*N*-metil-anilina)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (28) *N*-[3-(4-metoxi-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (29) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(6-trifluormetil-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (30) *N*-[2-(3-cianofenil)-1,4-dimetilpentil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (31) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-óxido-5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (32) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (33) *N*-[2-(3-cianofenil)-1-metil-heptil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (34) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclopentil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (35) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclohexil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

11. El compuesto según Reivindicación 9, donde R_d es 5-trifluormetil-2-piridilo;

30 y sales farmacéuticamente aceptables de éste.

12. El compuesto según Reivindicación 11 seleccionado de:
- (1) *N*-[(3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(5-trifluormetilpiridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 (2) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (3) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;

- (4) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (5) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (6) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (7) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (8) *N*-[3-(5-cloro-2-piridilo)-2-fenilo-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (9) *N*-[3-(4-fluoro-fenilo)-2-(3-ciano-fenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (10) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-indolil)-1-metilo]propilo]-2-(5-trifluormetil-2-oxipiridina-2-il)-2-metilpropanamida;
- 15 (11) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metilo]propilo]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (12) *N*-[3-(4-cloro-fenilo)-2-(1-indolfenil)-1-metilopropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (13) *N*-[3-(4-cloro-fenilo)-2-(*N*-metil-anilino)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (14) *N*-[3-(4-metoxi-fenilo)-2-(3-ciano-fenilo)-1-metilpropilo]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (15) *N*-[2-(3-cianofenil)-1,4-dimetilpentil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (16) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-oxido-5-ciano-3-piridilo)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (17) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (18) *N*-[2-(3-cianofenil)-1-metilo-heptil]-2-(5-trifluormetilo-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (19) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclopentil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (20) *N*-[2-(3-cianofenil)-3-ciclohexil-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

13. Una composición comprendiendo el compuesto según Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Herez
210464
120

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-06-450
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Cristy L Craig
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla del Cristy L Craig, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 26 de agosto de 2004
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A206630
9. Sello/Estampilla
Hay un sello dorado
10. Firma:
(ilegible)

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, **MARGARET M. DOUGHERTY**, mediante el presente juro que la fotocopia adjunta de: Cesión y Acuerdo de los EE.UU., Caso No. 21046Y2S, llamada "AMIDAS SUSTITUIDAS," es una copia fiel, correcta y completa del documento original sobre el cual no tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Amorin Cicovare

662839

ESTA FORMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 SEP -7 P 1:22

ues

OFF DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

121

MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Suscrito y juramentado ante mí, este día 2 de julio de 2004.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No.: 21046Y2S

Hay un sello repujado.

CRISTY L. CRAIG

Notario Público, Estado de New Jersey

Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006

124

122

PATENTE

Número de la Agenda del Apoderado 21046Y2S

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, William K. Hagmann, Linus S. Lin, Shrenik K. Shah, Ravindra N. Guthikonda, Hongbo Qi, Linda L. Chang, Ping Liu, Helen M. Armstrong, James P. Jewell y Thomas J. Lanza, Jr., residentes en 871 Shackamaxon Drive, Westfield, NJ 07090; 612 Girard Avenue, Westfield, NJ 07090; 25 Denise Court, Metuchen, NJ 08840; 289 Savoy Avenue, Edison, NJ 08820; 3 Watson Court West, Edison, NJ 08820; 45 Brandon Avenue, Wayne, NJ 07470; 16A Alva Court, Edison, NJ 08817; 672 Summit Avenue, Westfield, NJ 07090; 208 Sherman Avenue, Apt. 6, Jersey City, NJ 07307; y 16 Dana Circle, Edison, NJ 08820, respectivamente, por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., Inc., una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, Ciudad de Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, títulos e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

AMIDAS SUSTITUIDAS

descritas en una solicitud de Patente que tiene el Número de la Agenda del Apoderado 21046PV2S y en la solicitud(es) No. Serial 60/428.415 presentada el 11/22/2002; No. Serial _____ presentada el _____ ; No. Serial _____

125

presentada el (si aplica), y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial y cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse para ello y según cualquiera y todas las extensiones, divisionales reemisiones y continuaciones de dichas solicitudes de Patentes de Invención, incluyendo las solicitudes extranjera derivadas de ellas, equivalentes a ellas o que reivindiquen prioridad de ellas.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean expedidas a dicho cesionario, su sucesor, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes de dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar los mismos como se expresa por el presente.

134

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

Linda L. Chang

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

Shrenik K. Shah

Ping Liu

(firma: illegibile)

(firma: ilegible)

Ravindra N. Guthikonda

~~Helen M. Armstrong~~

Número de la Agenda del Apoderado 21046Y2S

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

Estado de New Jersey)

) SS:

Condado de Union)

Comparecieron personalmente ante mí, los anteriormente nombrados William K. Hagmann, Linus S. Lin, Shrenik K. Shah, Ravindra N. Guthikonda, Hongbo Qi, Linda L. Chang, Ping Liu y ~~Helen M. Armstrong~~ a quienes conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 21 de enero de 2003.

(firma: ilegible)	Anita G. Brown
Notario Público	Notario Público de New Jersey
	Mi Comisión Expira el 6 de abril de 2004

Firmado en Rahway, NJ este día 21 de enero de 2003.

(firma: ilegible)
James P. Jewell
(firma: ilegible)
Thomas J. Lanza, Jr.

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Union)

Comparecieron personalmente ante mí, los anteriormente nombrados James P. Jewell y Thomas J. Lanza, Jr. a quienes conozco y quien sé que son la(s) persona(s) que ejecutaron el documento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 21 de enero de 2003.

(firma: ilegible)
Notario Público

Anita G. Brown
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de abril de 2004

PATENTE

Número de la Agenda del Apoderado 21046Y2S

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Firmado en Rahway, NJ este día 23 de enero de 2003.

(firma: ilegible)

Helen M. Armstrong

Estado de New Jersey)

) ss:

Condado de Union)

Compareció personalmente ante mí, el anteriormente nombrado Helen M. Armstrong a quien conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 23 de enero de 2003.

(firma: ilegible)
Notario Público

Anita G. Brown
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de abril de 2004

Firmado en _____ este día _____ de _____ de _____.

_____)
) ss:
Condado de _____)

Compareció personalmente ante mí, el anteriormente nombrado _____ a quien conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día ____ de _____ de _____.

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 6 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

128

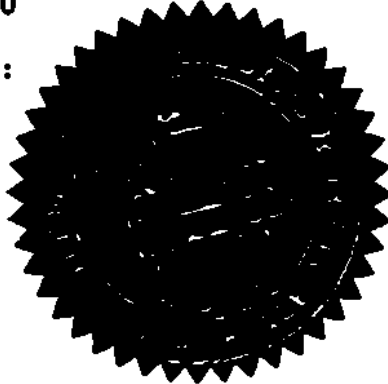
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 26TH DAY OF AUGUST 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A206630
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Colombia

129

I, MARGARET M. DOUGHERTY, hereby swear that the attached photocopy of:

U.S. Assignment and Agreement, Case No. 21046Y2S, entitled "SUBSTITUTED AMIDES", is a true, correct, and complete copy of the original document for which I have custodial responsibility.

Margaret M. Dougherty
MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 2nd day of July, 2004.

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC
CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2006

Foreign Case No.: 21046Y2S

132

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, WILLIAM K. HAGMANN, LINUS S. LIN, SHRENIK K. SHAH, RAVINDRA N. GUTHIKONDA, HONGBO QI, LINDA L. CHANG, PING LIU, HELEN M. ARMSTRONG, JAMES P. JEWELL, and THOMAS J. LANZA, Jr.,

of 871 SHACKAMAXON DRIVE, WESTFIELD, NJ 07090; 612 GIRARD AVENUE, WESTFIELD, NJ 07090; 25 DENISE COURT, METUCHEN, NJ 08840; 289 SAVOY AVENUE, EDISON, NJ 08820; 3 WATSON COURT WEST, EDISON, NJ 08820; 45 BRANDON AVENUE, WAYNE, NJ 07470; 16A ALVA COURT, EDISON, NJ 08817; 672 SUMMIT AVENUE, WESTFIELD, NJ 07090; 208 SHERMAN AVENUE, APT. 6, JERSEY CITY, NJ 07307, and at 16 DANA CIRCLE, EDISON, NJ 08820, respectively,

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

SUBSTITUTED AMIDES

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21046PV2S and in application(s) Serial No. 60/428,415 filed on 11/22/2002 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, CATHERINE D. FITCH or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at RAHWAY, NJ this 21st day of January, 2003.

WILLIAM K. HAGMANN

LINUS S. LIN

SHRENIK K. SHAH

RAVINDRA N. GUTHIKONDA

HONGBO QI

LINDA L. CHANG

PING LIU

HELEN M. ARMSTRONG

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____
Filing Date _____

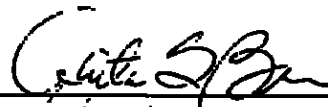
STATE OF NEW JERSEY
County of UNION } SS.

131

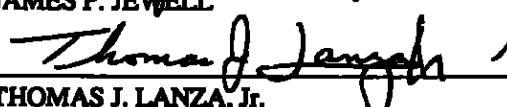
Personally appeared before me the above-named WILLIAM K. HAGMANN, LINUS S. LIN, SHRENIK K. SHAH,
RAVINDRA N. GUTHIKONDA, HONGBO QI, LINDA L. CHANG,
PING LIU, and ~~HELEN M. ARMSTRONG~~

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this 21st day of January, 2003.

ANITA G. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires April 6, 2004


Notary Public

Signed at RAHWAY, NJ this 21st day of January, 2003.

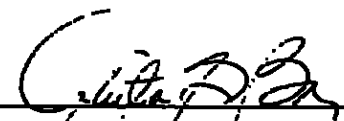

JAMES P. JEWELL

THOMAS J. LANZA, Jr.

STATE OF NEW JERSEY
County of UNION } SS.

Personally appeared before me the above-named JAMES P. JEWELL and THOMAS J. LANZA, Jr.

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this 21st day of January, 2003.

ANITA G. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires April 6, 2004


Notary Public

134

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at RAHWAY, NJ this 23rd day of January, 2003.

137

Helen M. Armstrong
HELEN M. ARMSTRONG

STATE OF NEW JERSEY }
County of UNION } SS.

Personally appeared before me the above-named HELEN M. ARMSTRONG

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this 23rd day of January, 2003.

ANITA G. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Comm. exp. April 6, 2004

Anita G. Brown
Notary Public

Signed at _____ this _____ day of _____.

County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this _____ day of _____.

Notary Public

133 436

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04000025 00000000 Folios: 135
Fecha (GMD): 2004-09-06 17:07:52
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 39
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

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

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

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

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Clordia M Nueva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
MERCK & CO. INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-88825
	Solicitud internacional	PCT/US03/007039
	Fecha inicio fase nacional	22/06/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1461
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 17 SET. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044