

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-088825-00005-0000

Fecha: 2008-05-05 10:49:42 ID: 0020 NUEVAS CREACIONES
Título: PATENTE DE INVENCION PARA LASUSCROSIONES
Act: 441 RESOLUCION ARLEON JUAN DE

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 6-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlccco@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "AMIDAS SUSTITUIDAS ACTIVAS EN EL RECEPTOR CANABINOIDE-1".-Clase C07C 235/20.-Expediente número 04-088.825.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 8 de Febrero de 2008.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 51 bajo los acápites de claridad de la solicitud y unidad de invención, me permito llamar la atención a ese Despacho a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. Antes de presentar las mencionadas modificaciones y argumentos técnicos, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio que obedecen a la corrección de errores involuntarios al momento de la traducción.

Me permito resaltar que dichas modificaciones no se constituyen de forma alguna en una ampliación de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están realizando cambios puntuales sobre términos incorrectamente traducidos o inclusión de palabras que fueron omitidas y que le restan claridad al texto. Dichas modificaciones fueron realizadas a lo largo de todo el capítulo descriptivo tal como me permito mostrar a continuación:

I. Introducción de términos: Se introdujeron términos que se omitieron por un error involuntario en el momento de la traducción de la solicitud original al idioma español. Dichos términos incluidos son: Página 2, línea 11 "activo"; página 2, línea 14 "acoplado"; página 2, línea 21, "inactivado";

168
168

página 3, línea 3, "sanguínea"; página 17, línea 34 "presente"; página 41, línea 8, "estaño" ; página 43, línea 14, "hexano".

II. Sustitución de términos: A lo largo de todo el capítulo descriptivo se sustituyeron los siguientes términos por sus correspondientes traducciones correctas al español:

TÉRMINO ANTERIOR	REEMPLAZADO POR:	TÉRMINO ANTERIOR	REEMPLAZADO POR:
Nuevo	Novedoso	Amoniaco	amonio
Drogas	Fármacos	Férreas	Férricas
Ligante	Ligando	Sucrosa	Sacarosa
Araquidonilo	Araquidonilo	Tratamins.eto	Tratamiento
Conejo	Conejillo	Mins.suámins.te	Mensualmente
Application	Las solicitudes	Semanalmins.te	Semanalmente
Stress	Estrés	Mins.os	Menos
Desponibles	Disponibles	Morbosidad	Morbilidad
Benzilo	Bencilo	Adicionaimins.te	Adicionalmente
"alc-q"	"alc"	Cuadro	Tabla
Fundido	Fusionado	Trifluormetil	Trifluorometil
Alkyl	Alquilo	Voluminis.	Volumen
Keto	ceto	Hidrocioruro	Clorhidrato
Discreta	Descrita	Tetrahidrofuran	Terahidrofurano
Hidroclicóric	Clorhídric	Anhidroso	Anhidro
Representación	Revelación	Esopropinilo	Isopropenilo

III. Cambio de expresiones. Se sustituyó la expresión "compañeros de racimo" por "**racematos**", página 13, línea 22. Por otra parte, fue corregida la traducción de los nombres de los artículos consignada en la página 16, líneas 20 a 25. Igualmente, en los ejemplos de referencia se cambió la posición del término "ácido" anteponiéndola al nombre del compuesto, de forma que se ajuste a la nomenclatura IUPAC en español.

De la misma forma en la página 48, líneas 10 a 12 se corrigió la expresión "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," por su traducción correcta: "**Dos matraces de 3 bocas de fondo redondo, de 12 L, purgados con nitrógeno, equipados cada uno de ellos con un termómetro y un condensador de reflujo,**".

169
729

Me permito resaltar que las correcciones mencionadas se encuentran completamente soportadas en la solicitud internacional (PCT/US2003/007039), y, como se mencionó anteriormente, pretenden subsanar errores involuntarios cometidos durante la traducción del texto al idioma español.

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

4.1. **Descripción.**

El Señor Examinador señala que dentro del capítulo descriptivo existe falta de sustento debido a que *"en la parte en que se describen los Ejemplos 65 y 66, se esta mostrando en ellos la determinación de la afinidad de unión del Receptor Canabinoide-1 (CB1) a través de: ensayos de enlace y ensayos de actividad funcional. En los mismos se habla de "varios compuestos" y de "compuestos de prueba" lo que no define de manera inequívoca a que compuestos se les realizaron las pruebas como los resultados de las mismas"*.

Sobre este particular me permito señalar que dichos ensayos fueron realizados para todos los ejemplos específicos revelados en la descripción así como para otros compuestos representativos de la fórmula I. Siendo elevado el número de compuestos que fueron evaluados en dichos ensayos no se presentan los resultados en el texto de la descripción.

Sin embargo, **el solicitante comprobó de manera inequívoca que los compuestos de la invención presentan afinidad de unión por el receptor recombinante humano CB1, y actúan como antagonistas de dicho receptor (Páginas 3, 4 y 76 a 78 de la descripción).**

Por otro lado, me permito señalar, que la expresión *"compuesto de prueba"* que se incluye dentro de las especificaciones de los ejemplos 65 y 66, resaltados por el Señor Examinador, hace alusión a cualquiera de los citados compuestos a los que se les realizó el respectivo ensayo, y dicho término se emplea únicamente como una referencia a los compuestos empleados dentro la descripción del procedimiento realizado en la prueba.

Adicionalmente, para complementar lo expresado en la descripción acerca de la actividad de los compuestos de la invención, me permito introducir los resultados obtenidos en los citados ensayos de enlace y actividad funcional para el Ejemplo 44 que, como se expondrá más adelante dentro de las modificaciones realizadas en el

capítulo reivindicatorio, es el compuesto representativo de la invención: Ejemplo 44, $IC_{50} = 0.29 \text{ nM}$, $EC_{50} = 2.39 \text{ nM}$. Estos resultados comprueban la mencionada actividad que tiene el compuesto representativo de la invención frente al receptor Canabinode-1.

Por otro lado, el Señor Examinador resalta que las estructuras de los compuestos 53, 54, 55 y 56 no son claras y generan confusión. Me permito señalar que por un error involuntario durante la traducción del texto original al idioma español se sobrepuso información sobre dichas estructuras haciendo que no fueran claramente visibles. Acatando esta objeción es deseo del solicitante **modificar la tabla donde se encuentran consignadas dichas estructuras (página 71 de la descripción) de forma tal que la molécula esté presentada en su totalidad y no haya lugar a confusiones.**

Me permito señalar que esta modificación, sumada con las anteriormente descritas, hacen que el capítulo descriptivo sea completamente claro al revelar los compuestos que son materia de la presente solicitud, cumpliendo así lo preceptuado por el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Capítulo Reivindicatorio-Modificaciones.**

Por otro lado, el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, señalando que existen términos muy amplios y repeticiones de la materia reclamada que no permiten definir inequívocamente el alcance de la invención.

Sobre este particular me permito señalar que, acatando dichas objeciones, es deseo del solicitante **eliminar del capítulo reivindicatorio las reivindicaciones 1 a 12, 14 y 16.** De esta manera, el nuevo capítulo reivindicatorio queda constituido por dos (2) reivindicaciones que corresponden las reivindicaciones 15 y 13 originalmente presentadas.

Dicha modificación limita la materia reclamada a un solo compuesto representativo de la invención y las composiciones farmacéuticas que lo contienen. Dicho compuesto representativo corresponde al Ejemplo 44, revelado en la Tabla 11, página 69 de la descripción.

171
(7)

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio es claro al reclamar la materia de la presente solicitud, según lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

5. UNIDAD DE INVENCION.

Por último, el Señor Examinador señala que *"existen varios grupos de invenciones, en las cuales no hay un concepto inventivo que las una aunque tengan el mismo núcleo, cada una le dará una posible actividad diferente."*

Me permito señalar que, dadas las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, expuestas anteriormente, la materia reclamada es reducida a un solo compuesto y, por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio se refiere exclusivamente a un solo concepto inventivo.

De esta forma, dicha limitación realizada sobre el capítulo reivindicatorio supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador con respecto a la unidad de Invención.

6. CONCLUSIÓN.

Finalmente, me permito señalar que los argumentos expuestos y las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo mostraron que dicho capítulo es claro al revelar la invención materia de la presente solicitud.

Por otro lado, las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea claro al reclamar la materia de la presente solicitud, y que las nuevas reivindicaciones hagan referencia a una sola unidad de invención.

7. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-36,048, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del capítulo descriptivo donde se han realizado las correcciones antes relacionadas; y
- (iii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

172
177

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA
SEXTO
BOGOTÁ D.C.

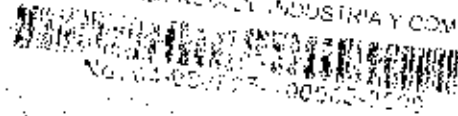
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 08 MAY 2008
Ante mí PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*
quien (es) exhibió(eron) la(s) C.C.
C.C. 39.690.713
T.P. 53.215
y declaro(n) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se hizo esta diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Circulo

173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 36,048
FECHA : MAYO 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756098	07/05/2008	1,109,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

174
(71)

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

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Los compuestos novedosos 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 fármacos de acción

10 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

15 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

175
175

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

21046Y2S

AMIDAS SUSTITUÍDAS ACTIVAS EN EL RECEPTOR CANABINOIDE-1

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

No aplicable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 La Marijuana (*Cannabis sativa* L.) y sus derivados han sido utilizados desde hace siglos para fines medicinales y recreativos. Se ha determinado que un ingrediente activo 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

15 dos receptores acoplados con proteína G denominados CB1 y CB2. El receptor CB1 se encuentra principalmente en los sistemas nerviosos centrales y periféricos y en menor grado en diversos órganos periféricos. El receptor CB2 se encuentra principalmente en tejidos y células linfoides. Se han identificado tres ligandos endógenos para los receptores canabinoides derivados de ácido araquidónico

20 (anandamida, 2-araquidonoilo glicerol, y 2-araquidonoilo glicerol éter). Cada uno de éstos es un agonista con actividades similares al Δ^9 -THC, incluyendo sedación, hipotermia, inmovilidad intestinal, antinocicepción, analgesia, catalepsia, anti-émesis, y estímulo del apetito.

Los genes para los respectivos receptores canabinoides han sido todos

25 interrumpidos en ratones. Los ratones con receptor CB1^{-/-} inactivado 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 sobre calentamiento, psicosis, hipotermia, pérdida de memoria y sedación. Existe al menos

30 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

35 molecular que posean propiedades farmacokinéticas y farmacodinámicas adecuadas, para ser usados como productos farmacéuticos humanos.

El tratamiento de asma con moduladores de receptor CB1 (tales como agonistas inversos CB1) es apoyado por el hallazgo de que los receptores

176
176

canabinoides presinápticos median la inhibición de liberación de noradrenalina (en el pulmón del conejillo 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
5 presión sanguínea 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 5,624,941 y US 6,028,084, Solicitudes PCT Nos. WO98/43636 y WO98/43635, y Solicitud EPO No. EP-658546 revelan pirazoles
10 sustituidos con actividad contra receptores canabinoides

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

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

15 Las solicitudes PCT Nos. WO97/29079 y WO99/02499 revelan alcoxi-esoindolonas y alcoxi-quinolonas como poseedores de actividad contra los receptores canabinoides.

La patente US 5,532,237 revela derivados N-benzil-indol como poseedores de actividad contra los receptores canabinoides.

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

La publicación PCT WO 01/58869 revela moduladores de receptores canabinoides de pirazoles, pirroles e imidazoles de utilidad para el tratamiento de
25 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.*
30 J. Med. Chem. 1967, 10, 725 revelan ácidos maleámicos afectando colesterol en plasma y excreción de penicilina.

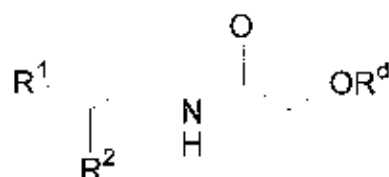
Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de Canabinoide-1 (CB1) y son de utilidad en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor de Canabinoide-1 (CB1). En particular, los
35 compuestos de la presente invención son antagonistas o agonistas inversos del receptor CB1. La invención trata del uso de estos compuestos para modular el receptor de Canabinoide-1 (CB1). Como tales, los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos de acción central en el tratamiento de psicosis, déficit de memoria, desórdenes cognitivos, migraña, neuropatía, desórdenes neuro-

177
177

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 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.

RESUMEN DE LA INVENCION

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



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de éstas, que son antagonistas y/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 compuestos novedosos para antagonizar selectivamente el receptor de Canabinoide-1 (CB1). Como tales, los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos 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 cerebrales y traumatosis craneal, desórdenes de ansiedad, estrés, 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 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.

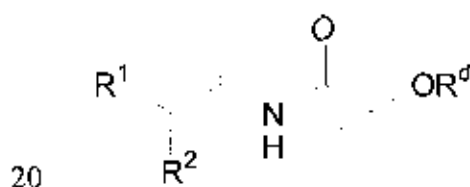
La invención también trata de los compuestos novedosos de fórmula estructural I.

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^aR^c;

en la que arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos por uno a 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;

179
179

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:

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

cada R^b es independientemente seleccionado de:

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

R^c es independientemente seleccionado de:

- 15 (1) hidrógeno,
 (2) C_{1-6} alquilo,
 (3) arilo,
 (4) heteroarilo,
 (5) aril-metilo, y
20 (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:

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

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

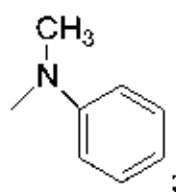
cada R^h es independientemente seleccionado de:

- (1) halógeno,
 (2) C_{1-3} alquilo,
30 (3) $-CN$, y
 (4) $-CF_3$,

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

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

- 35 (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) indolilo,
 (4) 7-aza-indolilo,
 (5) tiofenilo, y
40 (6)

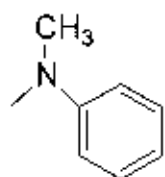
180
180

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) C_{1-6} alquilo,
- (2) C_{3-6} cicloalquilmetilo,
- (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) C_{1-6} alquilo,

1851
181

(2) C₄₋₆cicloalquilmetilo,

(3) fenilmetilo,

(4) piridilo,

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

5

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) bencilo,

(7) 4-clorobencilo,

15

(8) 4-metilbencilo,

(9) 4-fluorobencilo,

(10) 4-metoxibencilo, y

(11) (5-cloro-2-piridil)metilo.

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

20

(1) hidrógeno,

(2) metilo, y

(3) -CF₃.

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

25

(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.

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

35

(1) fluoro,

(2) cloro,

(3) bromo,

(4) yodo,

40

(5) ciano,

182
182

(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) bencilo, 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,

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

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-metil-2-piridilo,

183
187

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

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

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

- (1) halógeno,
- (2) C_1 -3alquilo,
- 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.

Los compuestos novedosos particulares que pueden ser empleados en los métodos, usos y composiciones de la presente invención, incluyen:

- (1) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (2) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (3) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(3-piridil)propil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (4) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3,5-difluorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (5) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(3,5-diclorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (6) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida;
- (7) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-1-metilpropil]-2-(2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 (8) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenil-propil]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (9) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(6-metil-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (10) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(feniloxi)-2-metilpropanamida;

40

- (11) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(5-trifluorometilpiridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (12) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (13) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (14) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridilo)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (15) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 (16) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (17) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 15 (18) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (19) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- (20) *N*-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(tiofen-3-il)propil]-2-(5-cloro-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 20 (21) *N*-[3-(5-cloro-2-piridil)-2-fenil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (22) *N*-[3-(4-metil-fenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-trifluorometil-feniloxi)-2-metilpropanamida;
- 25 (23) *N*-[3-(4-fluoro-fenilo)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (24) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(1-indolil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-oxipiridin-2-il)-2-metilpropanamida;
- (25) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(7-azaindol-N-il)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 30 (26) *N*-[3-(4-cloro-fenil)-2-(1-indolinil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (27) *N*-[3-(4-cloro-fenil)-2-(*N*-metil-anilin)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 35 (28) *N*-[3-(4-metoxi-fenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (29) *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(6-trifluorometil-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida;
- (30) *N*-[2-(3-cianofenil)-1,4-dimetilpentil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 40

- (31) N-[3-(4-clorofenil)-2-(1-oxido-5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (32) N-[2-(3-cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 5 (33) N-[2-(3-cianofenil)-1-metil-heptil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (34) N-[2-(3-cianofenil)-3-ciclopentil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- (35) N-[2-(3-cianofenil)-3-ciclohexil-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida;
- 10 2-metilpropanamida;

y sales de éstos farmacéuticamente aceptables.

“Alquilo”, así como otros grupos con el prefijo “alc”, tales como alcoxi y alcanilo, 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, isopropilo, 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 un heteroátomo seleccionado 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, bencimidazolilo, 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 saturados de puente, mono- o bicíclicos 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 fusionado 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 carbonos de anillo y/o nitrógenos de anillo.

35

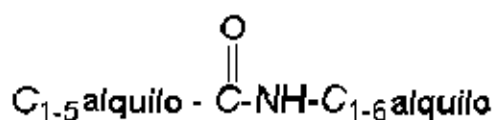
40

186
186

"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 revelación, la porción terminal del lado de cadena designado es descrita 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 nombrado. Cuando se mencionen o indiquen múltiples medios sustituyentes, el compuesto sustituido podrá ser independientemente sustituido por uno o más de las mitades antedichas, 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 racematos 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 a menos que se especifique de otra forma, se considera que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

- Los 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 cetona y su forma enol denominada tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como mezclas de éstos, están abarcados con los compuestos de Fórmula I.

- Los compuestos de Fórmula I pueden ser separados en pares diastereoisoméricos de enantiómeros, por ejemplo por cristalización fraccional de un

187
187

solvente adecuado tal como MeOH ó EtOAc ó una mezcla de estos. 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.

- 5 Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la 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
10 pueden ser separadas en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de una 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
15 presente invención pueden existir como polimorfos y como tal se pretende incluirlas 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
20 preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, zinc, y similares. De preferencia particular son las de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales
25 derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de 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,
30 etanolamina, etilenediamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropiloamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetiloamina, tripropiloamina, trometamna, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye todas las sales aceptables tales
35 como acetato, lactobeonato, benzenesulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrato, edetato cálcico, metilosulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amoniaco, dihidrocloruro, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato,

188
148

palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, hidrobromuro, tannato, hidrocioruro, 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 hidrolisis o pueden ser utilizados en Formulaciones de liberación sostenida o de pro-fármaco.

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

10 Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor 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
15 conformación en el receptor, que a su vez produce una respuesta tal como contracción, relajación, secreción, cambio en actividad de enzima, etc. similar a la producida por ligando(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
20 al producido por el agonista del receptor particular.

Los compuestos de esta invención son moduladores del receptor CB1 y como tales son útiles como fármacos 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
25 las secuelas inflamatorias de encefalitis viral, accidentes cerebrales vasculares, y trauma craneal, ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos de movimiento y esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de desórdenes debidos al abuso de sustancias, particularmente opiáceos, alcohol, marihuana, y nicotina. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de la
30 obesidad o desórdenes en la alimentación asociados con ingestión excesiva de 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.

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

La administración de un compuesto de Fórmula estructural I para practicar los métodos presentes de terapia es llevada a cabo administrando una
40 cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I estructural al paciente que requiera

189
189

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, otros fármacos 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 sacarosa 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) actividad locomotora espontánea en ratones (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); f) reducción en la auto-administración de opiáceos en ratones (See. 1999, 283, 401-404); g) hiperrespuesta bronquial en ovejas y conejillos de Indias como modelos de diversas fases de asma (véase por ejemplo W. M. Abraham et al., "α4-integrinas median las respuestas bronquiales tardías inducidas por antígeno e hiperrespuesta bronquial prolongada en las vías aéreas en ovejas." J. Clin. Invest. 93, 776 (1993) y A. A. Y. Milne y P. P. Piper, "Rol de la VLA-4 Integrina en el reclutamiento de leucocitos e hiperrespuesta bronquial en el conejillo de Indias." Eur. J. Pharmacol., 282, 243 (1995)); h) mediación del estado vasodilatado en cirrosis avanzada del hígado inducida por tetracloruro de carbono (Nature Medicine, 2001, 7 (7), 827-832); e) el estreñimiento inducido por amitriptilina en monos cinomolgus es benéfico para la evaluación de laxantes (Biol. Pharm. Bulletin (Japan), 2000, 23(5), 657-9); j) neuropatología de pseudo obstrucción intestinal crónica pediátrica y modelos animales relacionados a la neuropatología de pseudo-obstrucción intestinal crónica pediátrica (Journal de Pathology (Inglaterra), 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 compuesto de Fórmula I particular 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.

5 Para uso cuando se emplea una composición para administración intravenosa, el rango de dosis adecuada es de unos 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.

10 En el caso en que se emplea una composición oral, la dosificación adecuada es de la gama de p.e., 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
15 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", como en composición
20 farmacéutica, pretende abarcar 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 disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De forma
25 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 un humano, de una dosificación efectiva de un
30 compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la oral, rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden
35 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

191
141

perjudicial al recipiente de ésta. En particular, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

- 5 Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración por vía oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo 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 de la naturaleza del
- 10 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
- 15 invención son convenientemente entregados en la forma de una presentación de pulverizado de aerosol de 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 aerosol de inhalación
- 20 dosificado (MDE), formulado como una suspensión o solución de un compuesto de Fórmula I en propelentes adecuados, como fluorocarbonos o hidrocarburos y aerosol de inhalación 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
- 25 incluyen dispositivos transdérmicos, 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% en peso del compuesto activo en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los parches transdérmicos sobre la piel útiles para
- 30 administración de los compuestos de la presente invención incluyen aquellos bien conocidos por los de práctica ordinaria de ese arte. Para ser administrados en forma de sistema de entrega transdérmica, la administración de dosis deberá ser naturalmente continua en vez de intermitente a través del régimen de dosificación.

- 35 En el uso práctico, los compuestos de Fórmula I pueden ser combinados como ingrediente activo en mezcla íntima con un 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 forma
- 40 de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos

192
142

usuales, tales como de agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes de sabor, preservantes, 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, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y tabletas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas a las preparaciones líquidas. Por su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, 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.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas (incluyendo formulaciones de liberación programada o sostenida), píldoras, cápsulas, polvos, gránulos o tabletas conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como polvo o gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o emulsión de agua en aceite, incluyendo elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes y emulsiones. Tales composiciones pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen incorporación del ingrediente activo con el agente portador que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones son preparadas mezclando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con 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 aglutinante, 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 en polvo humedecido con un líquido diluyente inerte. En la forma descada, 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 del paciente a ser tratado.

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

- 5 Como ejemplo de la invención figura una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos aquí descritos y un portador farmacéuticamente aceptable. También es ejemplo de la invención una composición farmacéutica hecha mediante la combinación de cualquiera de los compuestos descritos y un portador farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención
- 10 es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

- La dosis puede ser administrada en una dosis única diaria o la dosificación diaria total puede ser administrada en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, basándose en las propiedades del compuesto individual
- 15 seleccionado para administración, la dosis puede ser administrada con menos frecuencia; p.ejemplo: semanalmente, dos veces a la semana, mensualmente, etc. La unidad de dosificación será correspondientemente mayor para administración menos frecuente.

- Cuando es administrada a través de rutas intranasales, rutas transdérmicas, supositorios rectales o vaginales, o por una solución intravenosa continua, la administración de dosis será naturalmente continua en lugar de intermitente a través del régimen de dosificación.
- 20

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

25

Suspensión Inyectable (I.M.) mg/mL

- | | |
|--|-----|
| Compuesto de Fórmula I | 10 |
| Metilcelulosa | 5,0 |
| Tween 80 | 0,5 |
| 30 Bencil alcohol | 9,0 |
| Cloruro de benzalconio | 1,0 |
| Agua para inyección a un volumen total de 1 mL | |

<u>Tableta</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto de Fórmula I	25
Celulosa Microcristalina	415
Povidona	14,0
5 Almidón pregelatinizado	43,5
Estearato de Magnesio	2,5
	500

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
10 Compuesto de Fórmula I	25
Polvo de Lactosa	573,5
Estearato de Magnesio	1,5
	600

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

20

Los compuestos de Fórmula I pueden ser utilizados en combinación con otros fármacos usados en el tratamiento/prevencción/supresión o mejoría de las enfermedades o condiciones para las que los compuestos de Fórmula I son útiles. Los otros fármacos pueden ser administrados por una ruta y en una cantidad comúnmente empleada para aquéllas, al mismo tiempo o en secuencia con un compuesto de

25 Fórmula I. Cuando se utilice un compuesto de Fórmula I contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica conteniendo dichos fármacos en adición al compuesto de Fórmula I. De forma acorde, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también

30 contienen uno o más ingredientes activos diferentes, 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-

35 epilépticos, agentes anti-anoréticos, e inhibidores de recaptación de serotonina, 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 incontinibles, se puede

175
198

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 tal tratamiento, de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de agente anorético, de forma que juntos den alivio efectivo.

La "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 cual 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 menos una co-morbilidad 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 menos una co-morbilidad 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 menos de 30 kg/m^2 o uno con al menos una co-morbilidad con un BMI de 25 kg/m^2 a menos de 27 kg/m^2 .

Los riesgos incrementados asociados con la obesidad se presentan en un Índice de Masa Corporal (BMI) menor en asiáticos. En los países de Asia, incluyendo Japón, la "obesidad" se refiere a una condición en la que un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida o relacionada con obesidad que requiere reducción de peso o que mejoraría por la 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 un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida o relacionada con obesidad que requiere reducción de peso o que mejoraría por la 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 menor de 25 kg/m^2 .

Según utilizado aquí, el término "obesidad" pretende cubrir todas las antedichas definiciones de obesidad.

Las co-morbididades inducidas por obesidad o relacionadas con obesidad incluyen, pero no se limitan a, diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina - tipo 2, tolerancia a la glucosa trastornada, ayuno de glucosa trastornada, síndrome de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hiperuricacidemia, gota, enfermedad de arteria coronaria, infarto de miocardio, angina pectoris, síndrome de apnea del sueño, Síndrome de Pickwick, hígado graso, infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico pasajero, desórdenes ortopédicos, artritis deformante, lumbodinia, emenopatía, e infertilidad. En particular, las co-morbididades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia de la glucosa, enfermedad

196
196

cardiovascular, apnea del sueño, diabetes mellitus, y otras condiciones relacionadas con la obesidad.

“Tratamiento” (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 sujeto obeso. Un resultado del tratamiento puede ser reducir el peso corporal de un sujeto obeso con relación al peso corporal de ese sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos o composiciones de la presente invención. Otro resultado del tratamiento puede ser la prevención de volver a ganar el peso anteriormente perdido como resultado de una dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otro resultado del tratamiento puede ser disminuir la ocurrencia y/o severidad de enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento puede producir adecuadamente una reducción de la ingestión de alimentos o calorías por el sujeto, incluyendo una reducción en ingestión total de alimentos, o una reducción en la ingestión de componentes 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 la velocidad metabólica; y en reducción de peso en pacientes que lo necesitan. El tratamiento también puede producir una alteración de la velocidad metabólica, en lugar de o adicionalmente a, una inhibición de la reducción de la velocidad metabólica; y/o la minimización de 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 los 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 puede ser la reducción del peso corporal de un 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 la prevención puede ser evitar volver a ganar peso anteriormente perdido como resultado de una dieta, ejercicio o farmacoterapia. Otro resultado de la prevención puede ser evitar la ocurrencia de obesidad si el tratamiento es administrado antes del comienzo de la obesidad en un sujeto con riesgo de obesidad. Otro resultado de la prevención puede ser la disminución de ocurrencia y/o severidad de desórdenes relacionados con obesidad si el tratamiento es administrado antes del comienzo de la obesidad en un sujeto con riesgo de obesidad. Más aún, si el tratamiento es iniciado en sujetos ya obesos, el tratamiento puede 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 la insulina, hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia, y colelitiasis.

197
197

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, cáncer endometrial, de seno, de próstata y de colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculos, enfermedad cardíaca, ritmo anormal de corazón y arritmias, infarto de miocardio, falla cardíaca congestiva, enfermedad de coronaria cardíaca, muerte repentina, apoplejía, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Frohlich, sujetos deficientes de GH, estatura baja de variante normal, Síndrome de Turner, y otras condiciones patológicas que muestra actividad metabólica reducida o una reducción en el gasto de la energía en descanso como un porcentaje de la masa libre de grasa total, tal como el caso de niños con leucemia linfoblástica aguda. Otros ejemplos de desórdenes relacionados con obesidad son síndrome metabólico, también conocido como Síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, tal como infertilidad, hipogonadismo en machos e hirsutismo en hembras, desórdenes de motilidad gastrointestinal tales como reflujo gastro-esofágico relacionado con la obesidad, desórdenes respiratorios tal como síndrome de hipoventilación por obesidad (Síndrome Pickwickiano), desórdenes cardiovasculares, inflamación tal como inflamación sistémica de la 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", como se usa aquí, incluye tanto diabetes mellitus dependiente de insulina (p.e., IDDM, también denominada diabetes Tipo I) como diabetes mellitus no dependiente de insulina (p.e., NIDDM, también conocida como diabetes Tipo II). La 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. La 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 a sustancias o abuso de éstas, con o sin dependencia fisiológica.

198
198

Las sustancias asociadas con estos desórdenes son: alcohol, anfetaminas (o sustancias tipo anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, halucinógenos, inhalantes, marijuana, nicotina, opioides, fenciclidina (o compuestos del tipo 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 drogas tales como retiro de 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; retiro de sedativo, hipnótico o ansiolítico con o sin disturbios perceptuales, 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 nicotina incluye el tratamiento de síntomas asociados con el dejar de fumar.

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; y desorden del sueño inducido por sustancias, con inicio durante el retiro.

Se apreciará que una combinación de un fármaco antipsicótico con un modulador del receptor CB1 puede proveer un efecto incrementado del tratamiento de manía. Es de esperar que dicha combinación provea un rápido comienzo de acción para tratar el episodio maniaco, permitiendo así la prescripción en base a "según se necesite". Adicionalmente, 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 combinación es que, debido a la acción del modulador del receptor 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 necesidad de dicho tratamiento o en riesgo de desarrollar manía, de una cantidad de modulador del receptor CB1 y una cantidad de agente antipsicótico, de forma que conjuntamente provean alivio efectivo.

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

Se apreciará que cuando se usa una combinación de la presente invención, el modulador del receptor CB1 y el agente antipsicótico pueden encontrarse en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y por lo tanto ser administrado simultáneamente. Pueden encontrarse en portadores farmacéuticos

199
199

separados tales 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
5 administrado en forma de tableta y entonces, dentro de un periodo razonable de tiempo, el modulador del receptor CB1 puede ser administrado en forma de dosificación oral como una tableta o como una forma de dosificación oral de disolución rápida. Por "formulación de disolución rápida" se entiende una forma de liberación oral que al colocarse sobre la lengua de un paciente se disuelve en
10 aproximadamente 10 segundos.

Se apreciará que una combinación de fármaco convencional antipsicótico con un modulador del receptor CB1 puede proveer un mejor efecto en el tratamiento de desórdenes esquizofrénicos. Se esperaría que dicha combinación provea un rápido comienzo de acción para tratar síntomas esquizofrénicos
15 permitiendo así la prescripción sobre la base de "según se necesite". 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 modulador del receptor CB1, se pueden reducir o evitar los
20 efectos secundarios adversos causados por el agente antipsicótico tales como distonias agudas, disquinesias, acatesia y temblor.

Se apreciará que una combinación de un fármaco anti-asmático convencional con un modulador del receptor CB1 puede proveer un efecto mejorado en el tratamiento de asma.

25 De aquí que, según un aspecto adicional de la presente invención se provee el uso de un modulador del receptor 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
30 necesidad de tal tratamiento, una cantidad de compuesto de la presente invención y 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 por el receptor CB1 administrando a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad no tóxica
35 terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención que antagonice selectivamente el receptor CB1 en preferencia a otros receptores CB o receptores acoplados a proteína G.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de compuesto Fórmula I estructural que obtenga la respuesta biológica o médica de un

200
260

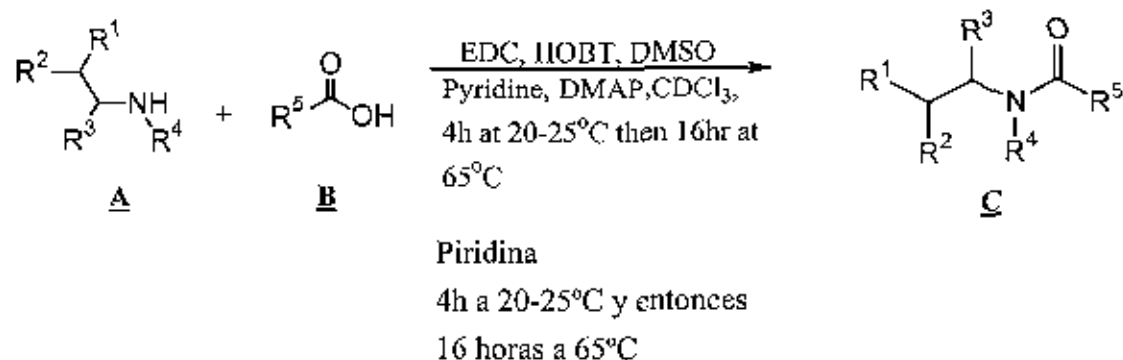
tejido, sistema, animal o humano, que busque el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluya alivio de los síntomas del desorden que se va a tratar. Los nuevos métodos de tratamiento de esta invención son para desórdenes conocidos a los expertos en la materia. El término "mamífero" incluye seres humanos.

5 Abreviaturas utilizadas en los siguientes Esquemas y Ejemplos:

ac.: acuoso; API-ES: ionización-electropulverización a presión atmosférica (término de espectro de masa); DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)-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 isopropilo; KHMDS: hexametildisilazida de potasio; LC: cromatografía de líquido; LC/MS, LC-MS: cromatografía de líquido-espectro de masa; M: molar; Me: metilo; MeOH: metanol; mmol: milimol; 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: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina.

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

Esquema 1.



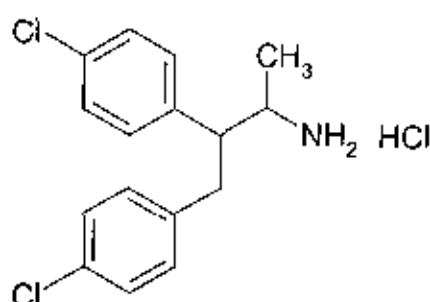
30 En el Esquema 1, se reacciona una amina A debidamente sustituida con un ácido carboxílico B por condiciones de formación de unión de amida estándar para obtener la ariloamida C. Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan el alcance de la invención. 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
35 fácilmente obvios. No obstante, esos métodos también son considerados como dentro del alcance de esta invención.

201
201

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 en 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).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 1



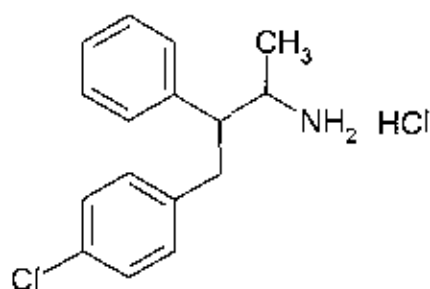
15

Clorhidrato de N-[2,3-Bis(4-clorofenil)-1-metilpropil]-amina

La preparación de los dos diastereómeros (alfa y beta) de sal de clorhidrato de N-[2,3-bis(4-clorofenil)-1-metilpropil]-amina ha sido expuesta (Schultz, E.M, *et al. J. Med Chem.* 1967, 10, 717). Diastereómero α : LC-MS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}$ 293, m/e observado 294 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (tiempo de retención 2,5 mins). Diastereómero β : LC-MS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}$ 293, m/e observado 294 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (tiempo de retención 2,2 mins.).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Sal de clorhidrato de 2-amino-4-(4-clorofenil)-3-fenilbutano

202
202

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

Diastereómero α :

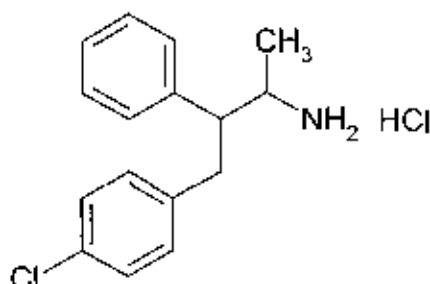
LC-MS: calculado para $C_{16}H_{18}ClN$ 259, m/e observado 260 ($M + H$)⁺ (2.3 mins.).

5 Diastereómero β :

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

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 3



Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-amina

(Diastereómero α)

15 Etapa A ácido 3-(4-Clorofenil)-2-fenilpropanoico, metilo éster.

A una solución de fenilacetato de metilo (12 g, 80 mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (16 g, 80 mmol) en 250 mL de THF anhidro a -78°C se añadió hexametildisilazida de sodio (1 M en 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 de amonio saturado (200 mL) y EtOAc (200 mL). La capa orgánica fue separada y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados, y concentrados a sequía para dar el compuesto de título

25 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 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 ácido 3-(4-Clorofenil)-2-fenilpropanoico.

30 A una mezcla de metilo 3-(4-clorofenil)-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 hexano/éter (1:1, 200 mL). La capa de agua fue separada, acidificada a pH = 2-3, y extraída con EtOAc (2 x 200 mL). Los

203
207

extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, 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).

Etapas C *N*-Metoxi-*N*-metil-3-(4-Clorofenil)-2-fenilpropanamida.

- 5 A una solución de ácido 3-(4-Clorofenil)-2-fenilpropiónico (Etapas 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 acilo crudo, que fue utilizado sin más purificación. De esta forma, a una solución del cloruro de
- 10 acilo en CH_2Cl_2 (250 mL) se añadió clorhidrato de *N*-metoxi-*N*-metilamina (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 hidrógeno sulfato de sodio acuoso y salmuera sobre MgSO_4 anhidro, filtrada y concentrada a
- 15 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.).

Etapas D 4-(4-Clorofenil)-3-fenil-2-butanona.

- A una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-3-(4-Clorofenil)-2-fenilpropanamida (Etapas C, 16 g, 53 mmol, secada por azeotropía con tolueno) en THF (200 mL) anhidro a 0°C se
- 20 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 extinguida con MeOH (5 mL) y ácido clorhídrico 2 M (50 mL). Los materiales volátiles fueron retirados por concentración en un evaporador giratorio y el residuo fue dividido entre cloruro de
- 25 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 anhidro, 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,
- 30 3H).

Etapas E 4-(4-Clorofenil)-3-fenil-2-butanol.

- A una solución de 4-(4-Clorofenil)-3-fenil-2-butanona (Etapas 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 extinguida por adición de ácido
- 35 clorhídrico 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 anhidro, filtrados y concentrados a seco para dar el
- 40 producto crudo, que fue purificado por cromatografía flash de columna sobre gel de

204
204

silice 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.

- 5 *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-Clorofenil)-2-metanosulfonilo-3-fenilbutano.

- A una solución de 4-(4-clorofenil)-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 moleculares activados, 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 extinguida 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 anhidro, filtrada y concentrada a seco para dar el producto de compuesto, el cual fue utilizado sin más purificación. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 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-Clorofenil)-3-fenilbutano.

- A una solución de 4-(4-clorofenil)-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 MgSO_4 , filtrados y concentrados a sequia, 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-clorofenil)-3-fenilbutano

- A una solución de 2-azido-4-(4-clorofenil)-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 estaba contaminado con algo de dicarbonato di(terc-butilo) no reaccionado. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 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 Clorhidrato de N-[3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil]-amina (diastereómero α).

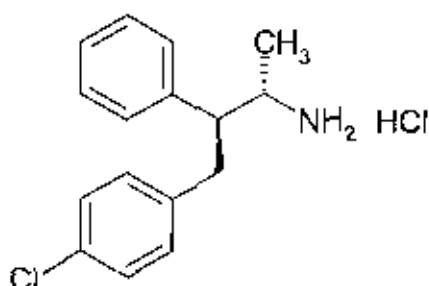
- 2-(N-terc-butoxicarbonil)amino-4-(4-clorofenil)-3-fenilbutano (Etapa H, 7.0 g, 24 mmol) fue tratado con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtOAc (100 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. (cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano

205
258

puede ser utilizado para obtener resultados similares). La mezcla fue concentrada a seco para dar el compuesto de título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 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 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (2.3 mins.).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 4



Clorhidrato de *N*-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-amina

10 Etapa A 4-(4-clorofenil)-3(S)-fenil-2(R)-butanol.

Se activó una muestra de magnesio (20 g, 0.82 mol) agitando bajo nitrógeno durante 12 h, y se añadió éter anhidro (100 mL) para cubrir el material sólido. La mezcla fue enfriada a 0°C, y se añadió cloruro de 4-clorobencilo (40 g, 0.25 mmol) en 400 mL de éter anhidro con cuentagotas. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1

15 h, se añadió una muestra de esta solución (32 mL) a óxido de (1*R*,2*R*)-1-fenilpropileno (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 extinguida 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 MgSO_4 anhidro, filtrados y concentrados a seco, y el

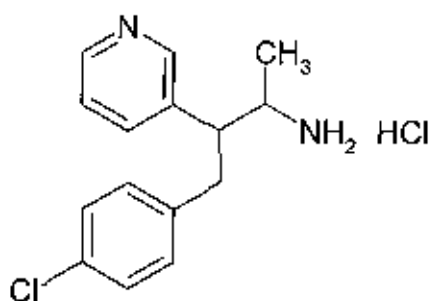
20 residuo fue purificado por cromatografía flash de columna en gel de sílice y elusión por hexano a 15% EtOAc en hexano para obtener el compuesto de título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.28-7.02 (m, 9H), 4.01 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.12 (d, 3H).

25 Etapa B Clorhidrato de *N*-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-amina

El producto de la Etapa A (4-(4-clorofenil)-3(S)-fenil-2(R)-butanol, 1.8 g, 7.0 mmol) fue convertido al compuesto de título siguiendo las etapas descritas en el 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, CD_3OD): δ 7.35-

30 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 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (2.3 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5



5 Clorhidrato de N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-amina, (mezcla de diastereómeros α/β 10:1)

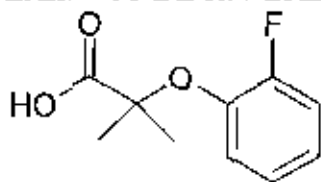
Etapa A 4-(4-clorofenil)-3-piridil-2-butanona.

A una solución de clorhidrato de 3-piridilacetona (Wibaud, van der V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1952, 71, 798) (10 g, 58 mmol) y cloruro 4-clorobencilo (9.1 g, 58 mmol) en 100 mL CH_2Cl_2 a -78°C se añadió hidróxido de cesio monohidrato (39 g, 0.23 mol) y yoduro de tetrabutilo amonio (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 anhidro, 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.).

20 Etapa B Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-amina (mezcla de diastereómeros α/β 10:1).

El producto de la Etapa A (4-(4-clorofenil)-3-piridil-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



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

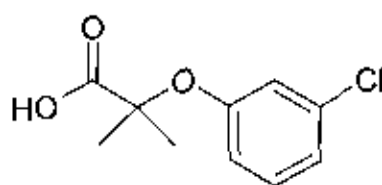
Etapa A ácido 2-(2-fluorfeniloxi)-2-metilpropiónico

30 A una solución de 2-fluorofenol (2.0 g, 18 mmol) y 1,1,1-tricloro-2-metil-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 fue separada y acidificada con ácido clorhídrico concentrado (pH = 2), y extraída con éter (3 x 100 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄ anhidro, 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.).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

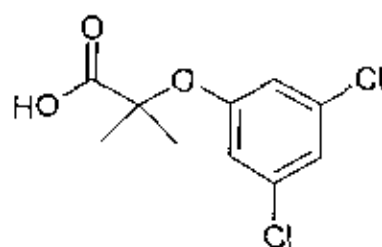


ácido 2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropiónico

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

LC-MS: m/e 215 (M + 1)⁺, (2.7 mins.).

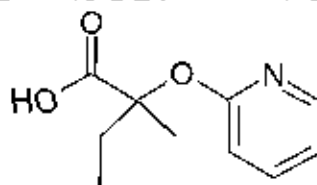
EJEMPLO DE REFERENCIA 8



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

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 9



208
207ácido 2-(2-piridilxi)-2-metilbutanóico.EtapA Bencil 2-(2-piridilxi)propionato

A una mezcla de 2-hidroxipiridina (2.9 g, 30 mmol), lactato de bencilo (5.0 g, 21 mmol) y trifenilofosfina (12 g, 47 mmol) en 100 mL CH₂Cl₂ se añadió
 5 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, CD₃OD): δ 8.00 (dd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.36-7.28
 10 (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 (M + H)⁺ (3.3 mins.).

EtapA Bencil 2-(2-piridilxi)-2-metilbutanoato.

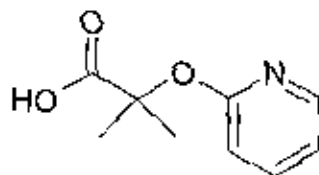
A una solución de bencilo 2-(2-piridilxi)propionato (1.6 g, 6.2 mmol) y yoduro de etilo (1.5 mL, 25 mmol) en 10 mL de THF anhidro a -78°C se añadió
 15 hexametildisilazida de sodio (1 M En THF, 9.3 mL, 9.3 mmol) (hexametildisilazida de potasio en tolueno puede ser usada con resultados similares). Se 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
 20 orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, 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, CD₃OD): 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
 25 (s, 3H), 0.95 (t, 3H). LC-MS: m/e 286 (M + H)⁺ (3.8 mins.).

Step C. ¹⁰⁰ Acido 2-(2-piridilxi)-2-metilbutanóico

Una mezcla de bencil 2-(2-piridilxi)-2-metilobutanato (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
 30 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, CD₃OD): 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 (M + H)⁺ (1.8 mins.).

35

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

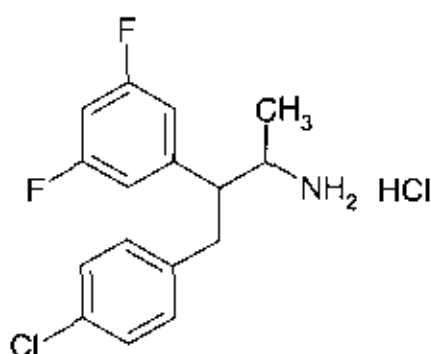


209
209Ácido 2-(2-piridilxi)-2-metilpropiónico

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.

^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.).

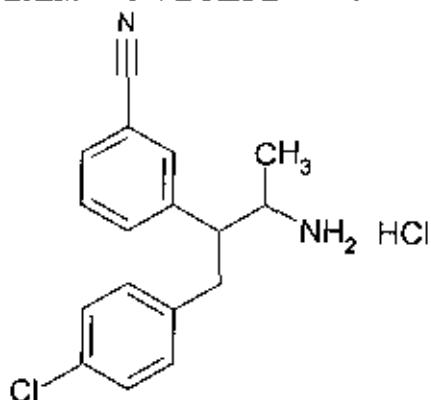
EJEMPLO DE REFERENCIA 11



Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(3,5-difluorfenil)-1-metilpropil]amina
(Diastereómero α)

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



210
210

Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]amina
(Diastereómero α)

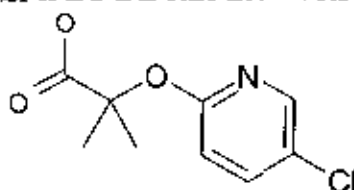
Etapa A 2-(N-terc-Butoxicarbonilo)amina-4-(4-clorofenil)-3-(3-
cianofenil)butano

- 5 A una solución de 2-(N-terc-butoxicarbonilo)amino-3-bromofenil-4-(4-clorofenil)butano (preparado 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), complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio cloroformo (3,0 mg, 2,8 μ mol), 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (5,0 mg, 9,0 μ mol) y agua (0,1 mL).
- 10 Después de calentarla a 120°C durante 6 h bajo nitrógeno, se añadió otro lote de cianuro de zinc (0,16 g, 1,4 mmol), complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio cloroformo (5,0 mg, 4,8 μ mol), 1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno (5,0 mg, 9,0 μ mol) y 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
- 15 orgánica fue separada y la acuosa fue extraída con éter (2 x 50 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄ anhidro, filtrados y concentrados, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash 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, 4H), 7.10 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.20 (m, 1H),
- 20 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).

Etapa B Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-
metilpropil]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



30 Ácido 2-Metil-2-(5-cloro-2-piridilxi)propiónico

Etapa A Étil 2-Metil-2-(5-cloro-2-piridilxi)propionato

- Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxipiridina (5,0 g, 39 mmol), etil 2-bromoisobutirato (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
- 35 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

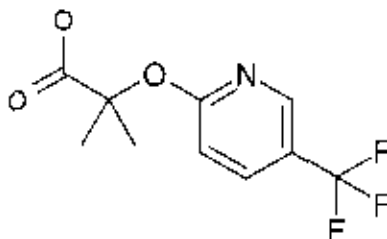
211
211

sulfato de sodio anhidro, 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, CD_3OD): 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 ($M + \text{H}$) $^-$ (3.41 mins.).

Etapa B Ácido 2-Metil-2-(5-cloro-2-piridilxi)propiónico

Una mezcla de etilo 2-metil-2-(5-cloro-2-piridilxi) propionato 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 ácido clorhídrico 2 M (100 mL) y éter (100 mL). La capa orgánica fue separada y lavada con agua (2 x 50 mL), secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada y concentrada a seco para dar el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 1.62 (s, 6H). LC-MS: m/e 216 ($M - \text{H}$) $^+$ (2.33 mins.).

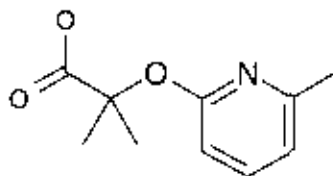
EJEMPLO DE REFERENCIA 14



Ácido 2-Metil-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)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, CD_3OD): δ 8.38 (br s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 1.70 (s, 6H). LC-MS: m/e 250 ($M + \text{H}$) $^+$ (2.6 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

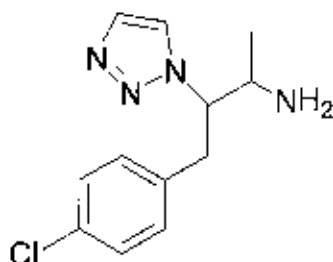


ácido 2-metil-2-(6-metil-2-piridilxi)propiónico

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 ($M + \text{H}$) $^+$ (1.3 mins.).

212
212

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

5 2-Amino-3-(1-(1,2,3-triazolil)-4-(4-clorofenil)butano:Etapa A Bencil 2-(1-(1,2,3-triazolil))acetato:

Una mezcla de 1,2,3-triazol (2.07 g, 30 mmol), fenil bromoacetato (6.9 g, 30 mmol), y disopropiloetilamina (5,1 mL, 30 mmol) in 40 mL CH₂Cl₂ fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Esta mezcla fue entonces diluída con éter hasta que
 10 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 CH₂Cl₂ para dar el isómero del compuesto del título, bencilo 2-(2-(1,2,3-triazolilo) acetato como sólido amorfo. Adicional elución con una mezcla disolvente conteniendo cantidades iguales de éter y CH₂Cl₂ dio el compuesto del título como
 15 sólido amorfo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):δ 2.251(s, 2H), 7.267-7.390(m, 5H), 7.723(s, 1H), 7.785(s, 1H)

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

Hidróxido de paladio (20% sobre carbono, 800 mg) fue añadido a una solución de bencilo 2-(1-(1,2,3-triazolilo)acetato (Etapa A, 8.68 g, 39.9 mmol) en 150 mL MeOH
 20 y la mezcla fue hidrogenada durante la noche en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y 45 psi (310 x 10³ Pa). El catalizador fue filtrado a través de un lecho CELITE de tierra diatomácea y lavado con MeOH. El filtrato fue 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),
 25 7.75 (s, 1H), 8.016 (s, 1H).

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

Cloruro de oxalilo (0.95 mL, 11 mmol) fue añadido con cuentagotas a una suspensión de ácido 2-(1,2,3-triazolil)acético (Etapa B, 1.27 g, 10 mmol) en 10 mL CH₂Cl₂ conteniendo 0.05 mL DMF. Se observó efervescencia vigorosa. Esta mezcla fue
 30 agitada a temperatura ambiente durante 4 h y enfriada a -78°C. Se añadió lentamente una solución A de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.2 g, 13 mmol) y 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
 35 apareció precipitado adicional. El sólido fue filtrado y lavado con éter. El filtrado fue

213

concentrado y el residuo fue purificado en gel de sílice utilizando EtOAc como solvente para proveer el compuesto del título como sólido amorfo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.252 (s, 3H), 3.812 (s, 3H), 5.379 (s, 2H), 7.753 & 7.761 (s's, 2H).

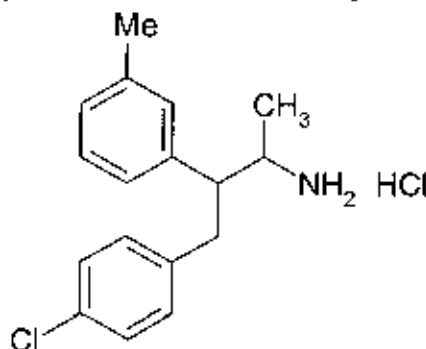
- 5 Etapa D N-Metoxi-N-metil-3-(4-clorofenil)-2-(1-(1,2,3-triazolil)) propionamida
Hexametildesilazida de litio (1molar En THF, 8.4 mL, 8.4 mmol) fue añadida con cuentagotas a una solución de N-metoxi-N-metil-2-(1-(1,2,3-triazolil)acetamida. (Etapa C, 1.19 g, 7 mmol) en 15 mL THF at -78°C . Después de otros 30 minutos de agitación se añadió con cuentagotas una solución de bromuro 4-clorobencilo (1.65 g, 8 mmol) en 5 mL THF. Se dejó calentar la mezcla a 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, CDCl_3): 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).

- 15 Etapa E 2-Azido-3-(1-(1,2,3-triazolilo))-4-(4-clorofenil)butano:
El producto de la Etapa D, N-metoxi-N-metil-3-(4-clorofenil)-2-(1-(1,2,3-triazolil)propionamida fue convertida al compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplo de Referencia 3, Etapa D-G. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.219-1.246 (d's 3H), 3.253-4.754 (m, 4H), 6.866-7.299 (d's, 4H), 7.313, 7.618, 7.63, & 7.706 (s's, 2H).

- Etapa F 2-Amino-3-(1-(1,2,3-triazolilo))-4-(4-clorofenil)butano:
Óxido de platino (14 mg) fue añadido a una solución de 2-azido-3-(1-(1,2,3-triazolilo))-4-(4-clorofenil)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 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).

EJEMPLO DE REFERENCIA 17



Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]amina
(Diastereómero α)

5 Etapa A 2-(N-terc-Butoxicarbonil)Amino-4-(4-clorofenil)-3-(3-metilfenil)
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), tetrametiloestaño 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 anhidro 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 MgSO₄ anhidro y filtrados y concentrados a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluída con 10% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 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 (M + Na)⁺ (4.4 mins.).

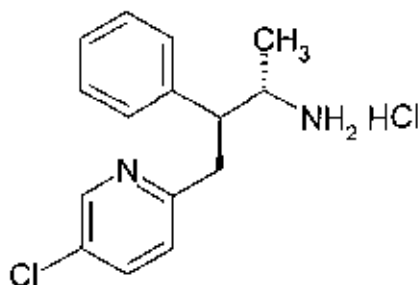
20 Etapa B Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]amina (diastereómero α)

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

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

30



Clorhidrato de N-[3-(5-Cloro-2-piridil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]amina

215
218(Diastereómero α)Etapa A 5-Cloro-2-metilpiridina

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 anhidro fue
 5 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). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con éter (200 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄ anhidro, filtrados y concentrados
 10 a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluída 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), 2.53 (s, 3H).

Etapa B 4-(5-Cloro-2-piridil)-3(S)-fenil-2(R)-butanol.

A una solución de 5-cloro-2-metilpiridina (Etapa A, 1.1 g, 8.7 mmol) en 15 mL de
 15 éter anhidro 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 óxido de (1R,2R)-1-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).
 20 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 anhidro, filtrados, y concentrados a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluída 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,
 25 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).

Etapa C 2(S)-Azido-4-(5-cloro-2-piridil)-3(S)-fenilobutano

A una mezcla de 4-(5-cloro-2-piridil)-3-fenil-2-butanol (Etapa B, 0.24 g, 0.92 mmol), trifenilofosfina (1.5 g, 1.4 mmol) y difenilofosforilo azida (0.30 mL, 1.4 mmol) en 5
 30 mL THF anhidro 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, CD₃OD): δ 8.35 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.25-7.05 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 3.81
 35 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 1.14 (d, 3H).

Etapa D Clorhidrato de N-[3-(5-Cloro-2-piridil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropilamina]

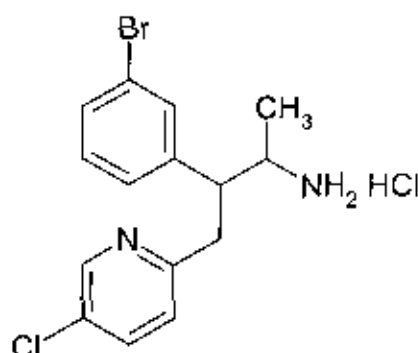
El producto de Etapa C (0.20 g, 0.70 mmol) fue convertido al compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo de Referencia 3, Etapas H-I, excepto que se usó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M) utilizado en lugar de cloruro de
 40 hidrógeno en EtOAc. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.75 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H),

216
214

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

5



Clorhidrato de N-[2-(3-Bromofenil)-3-(5-cloro-2-piridil)-1-metilpropiloamina (Diastereómero α)

Etapas A 3-Bromofenilacetona

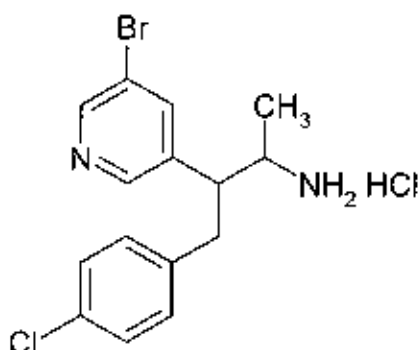
- 10 A una solución de N-metoxi-N-metilacetamida (10 g, 100 mmol) en 100 mL éter anhidro a 0°C se añadió bromuro 3-bromobencilmagnesio (0.25 M en éter, 200 mL, 50 mmol). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se sació por adición de cloruro de amonio saturado (100 mL). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con hexano (100 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre MgSO₄ anhidro, filtrado y concentrado a seco para
- 15 obtener el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 2.20 (s, 3H).

Etapas B 3-(3-Bromofenil)-4-(5-cloro-2-piridil)-2-butanona

- Una suspensión de 5-cloro-2-metilpiridina (Ejemplo de Referencia 18, Etapa A, 6.4 g, 50 mmol) y N-bromosuccinimida (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. Después de agitar a esta temperatura durante 5 h, la mezcla de reacción fue concentrada. El fango resultante fue diluido con EtOAc (100 mL) y fue lavado con
- 25 agua (100 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado/tiosulfato acuoso de sodio saturado, y salmuera. La solución orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada a seco, y el residuo fue purificado por cromatografía de columna flash en gel de sílice eluida con 2 a 15% éter/CH₂Cl₂ (1:1) en hexano para obtener 2-bromometil-5-cloropiridina (6.0 g, 60%), que fue utilizada inmediatamente
- 30 para la siguiente reacción. Entonces se añadió a una solución vigorosamente agitada de 2-bromometil-5-cloropiridina (6.0 g, 29 mmol) y 3-bromofenilo acetona (Etapa A, 6.0 g, 28 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (20 mg) en 30 mL CH₂Cl₂ a -78°C hidróxido de cesio monohidrato (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 anhidro, filtrados y concentrados a seco, y el
- 5 residuo fue purificado por cromatografía de columna flash con gel de sílice eluida con 5 a 40% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 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 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (3,0 mins.).
- 10 **Etapas C** 3-(3-Bromofenil)-4-(5-cloro-2-piridil)-2-butanol
A una solución de 3-(3-bromofenil)-4-(5-cloro-2-piridil)-2-butanona (Etapas B, 6.7 g, 20 mmol) en 50 mL THF anhidro a -78°C se añadió tri(sec-butilo)borohidruro de litio (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
- 15 cuidadosamente ácido clorhídrico 2 M (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 ácido clorhídrico 2 M (2 x 100 mL). Los extractos acuosos combinados fueron neutralizados con 5 N hidróxido de sodio ($\text{pH} > 12$), y extraídos con EtOAc (2x200 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de
- 20 sodio anhidro, y filtrados y concentrados a seco, para obtener el compuesto del título.
- Etapas D** Clorhidrato de N-[2-(3-bromofenil)-3-(5-cloro-2-piridil)-1-metilpropilamina]
El producto de Etapas 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-
- 25 MS: m/e 338 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (2,3 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 20



- 30 Clorhidrato de N-[2-(5-Bromo-2-piridil)-3-(4-clorofenil)-1-metilpropilamina (Diastereómero α)]
Etapas A 5-Bromo-3-piridilacetona

Una mezcla de 3,5-dibromopiridina (50 g, 0.21 mol), acetato de isopropenilo (26 mL, 0.23 mmol), tris(dibencilidenacetona)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 cargada a una columna de gel de sílice, que fue eluida 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).

10 Etapa B 3-(5-Bromo-3-piridil)-4-(4-clorofenil)-2-butanol

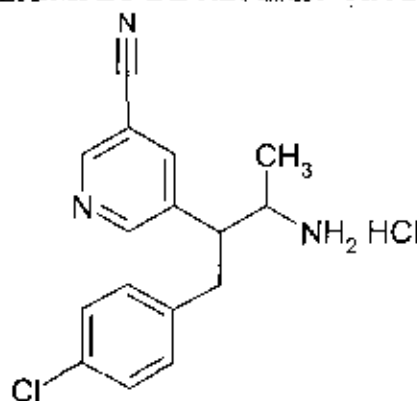
El compuesto del título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo de Referencia 19, Etapa B-C, substituyendo 2-bromometil-5-cloropiridina con 4-cloruro de clorobencilo y 3-bromofenilacetona con 5-bromo-3-piridilacetona (Etapa A). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.43 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 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).

15 Etapa C Clorhidrato de N-[2-(5-Bromo-3-piridil)-3-(4-clorofenil)-1-metilpropil]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.).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 21



Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]amina (Diastereómero α)

25 Etapa A 5-Ciano-3-piridilacetona

El compuesto del título fue preparado siguiendo el procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 20 substituyendo 3,5-dibromopiridina con 5-bromonicotinonitrilo (5-bromo-3-cianopiridina) en Etapa A. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.89 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

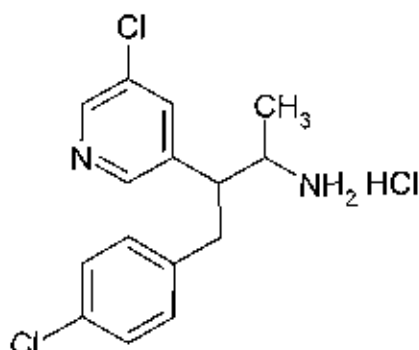
30 Etapa B Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(5-ciano-2-piridil)-1-metilpropil]amina (Diastereómero α/β 5:1)

219
219

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

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 22



Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]amina (Diastereómero α)

10 Etapa A 5-Cloro-3-piridilacetona

El compuesto del título fue preparado siguiendo the procedimiento descrito para Ejemplo de Referencia 20 substituyendo 3,5-dibromopiridina con 3,5-dicloropiridina y 2-(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo con 2-(di-t-butilfosfino) bifenilo en Etapa A. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.42 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H),

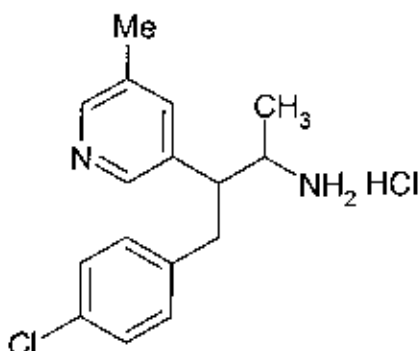
15 3.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

Etapa B Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]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.).

20

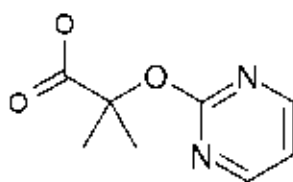
EJEMPLO DE REFERENCIA 23



25 Clorhidrato de N-[3-(4-Clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]amina (Diastereómero α)

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 24



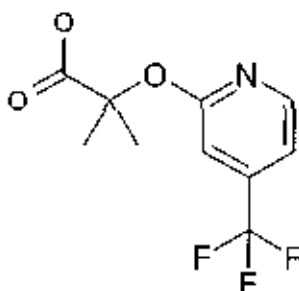
10

Ácido 2-metil-2-(2-pirimidiloxi)propiónico

El compuesto del título fue preparado siguiendo los procedimientos descritos para Ejemplo de Referencia 13 sustituyendo 5-cloro-2-hidroxipiridina por 2-hidroxipirimidina en Etapa A. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (d, 2H), 7.09 (t,
15 1H), 1.74 (s, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

20

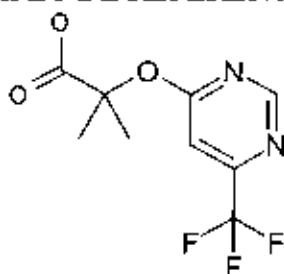
Ácido 2-metil-2-(4-trifluorometil-2-piridilxi)propiónico

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

30

23/24

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

Ácido 2-metil-2-(6-trifluorometil-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-trifluorometil-4-hidroxipirimidina en Etapa A. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 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

10 Acido 2-metil-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)propiónico

- Dos matraces de 3 bocas de fondo redondo, de 12 L, purgados con nitrógeno, equipados 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. Se añadió etil-2-hidroxiisobutirato (98%) (463 mL, 447g, 3.38 mol) 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 durante 10 minutos a HCl 2N (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.

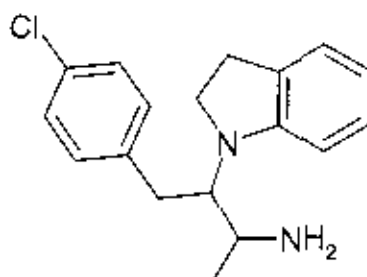
- El material fue disuelto en n-heptano (4 L) a 65°C . IPAc (1 L) y se añadió DARCO KB (40 g, trama 100). La mezcla fue agitada durante 15 minutos, filtrada a través de tierra diatomácea CELITE, y la torta fue lavada con heptano/IPAc 4:1 (3 x 500 mL). El filtrado fue concentrado a ca. 2 L obteniendo 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 título como material blanco cristalino. Columna de HPLC : YMC Combescreen Pro

222
222

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. TR 2-cloro-5-trifluorometilopiridina 2.1 mins. TR 2-etoxi-5-trifluorometilopiridina 2.9 mins. TR Producto: Éster 3.1 mins. Ácido Final 2.05 mins.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

10 2-amino-3-indolin-N-il-4(4-cloro)fenilbutano

Etapa A. Etilo 3-(4-clorofenil)-2-indolin-N-ilpropanoato. 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 tamices moleculares de 4 angstrom. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente 2.8 mL (25mmol) de indolina fueron añadidos con cuentagotas. Después de una hora a temperatura ambiente se añadieron 2.9 mL (26.25 mmol) de bromoacetato de etilo 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 presión reducida. El material crudo fue a continuación disuelto en 75 mL de THF anhidro, 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 paraclorobencilo (solución en 25 mL de THF anhidro). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente la reacción fue extinguida con agua. La capa acuosa fue extraída con 3 porciones grandes de EtOAc. Los orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO₄. Los solventes fueron retirados bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía flash, lo cual dio el compuesto del título como un aceite amarillo. LC/MS m/e=331 (M+1). TLC R_f=0.22 (20:1 hexanos : EtOAc). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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).

Etapa B. N,O-dimetil-3-(4-clorofenil)-2-indolin-N-ilpropanamida. En un matraz secado en horno bajo una atmósfera de nitrógeno, 11.75 mL de una solución 1-

223
223

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) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina a 0°C . Después de calentamiento a temperatura ambiente se añadió una solución de 970 mg (2.94 mmol) de etilo 3-(4-clorofenil)-2-indolinilpropanoato (obtenido de la Etapa A) en 10 mL con embudo de adición. Después de agitación a temperatura ambiente durante 5 h, 35 mL de una solución amortiguadora de fosfato pH 8, 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 $R_f=0.12$ (hexanos : EtOAc 10:1). ^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) Etapa C. 4-(4-clorofenil)-3-indolin-N-ilbutano-2-ona.

En un matraz secado en horno bajo una atmósfera de nitrógeno, 2.8 mL de una solución 1-M de CH_3MgBr en THF se añadió con cuentagotas a una solución agitada de N,O-dimetil-3-(4-clorofenil)-2-indolinilpropanamida (de Etapa B, 965 mg) en 25 mL de THF anhidro. La solución fue agitada durante 4 h mientras se dejó calentar a temperatura ambiente. Después se añadieron aproximadamente 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 purificación. LC/MS $m/e=301$ ($M+1$). TLC $R_f=0.5$ (hexanos:EtOAc 4:1). ^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-clorofenil)-3-indolin-N-ilbutan-2-ona metoxima.

Una solución de 472 mg (1.573 mmol) del producto de Etapa C y 263 mg (3.147 mmol) de clorhidrato de metoxilamina en etanol anhidro fue tratada con 255 μL (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 (hexanos:EtOAc 4:1). ^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).

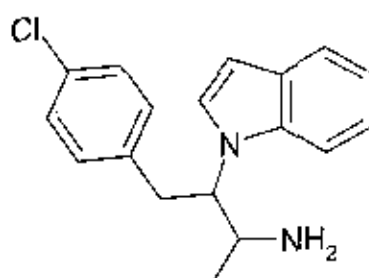
Etapa E. 2-Amino-3-indolin-N-il-4(4-cloro)fenilbutano

224
224

En un matraz secado en horno equipado con condensador de agua bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató una solución de 301 mg (0.914 mmol) 4-(4-clorofenil)-3-indolinilbutan-metoxima 2-ona (obtenida de la Etapa D) en 1.5 mL THF anhidro con 3.7 mL (3.7 mmol) de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M a temperatura ambiente. La solución fue entonces calentada a 75°C durante 2 días. A continuación, la solución fue enfriada a 0°C y tratada con fragmentos de hielo hasta que cesó el burbujeo. 500 µL de KOH al 20% fueron entonces añadidos y se calentó 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 siguiente 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)

15

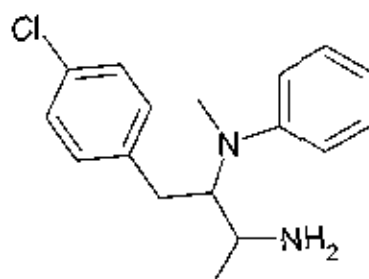
EJEMPLO DE REFERENCIA 29

2-Amino-3-indol-N-yl-4(4-chloro)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 monohidrato de hidróxido de litio/tamices moleculares. LC/MS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ 299, observado m/e 300 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (2.4 mins.).

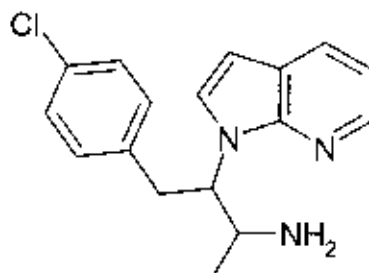
25

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

2-Amino-3-(N-metil, N-fenil)amino-4(4-cloro)fenilbutano

Este compuesto fue preparado de forma análoga a la del Ejemplo de Referencia 28. LC/MS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ 289, observado m/e 290 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (2.4 mins.).

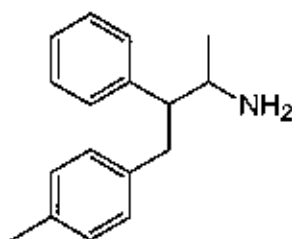
EJEMPLO DE REFERENCIA 31

5 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 para $C_{17}H_{18}ClN_3$ 300, observado m/e 301 ($M + H$)⁺ (2.7 mins.).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 32

4-(4-Metilfenil)-3-fenilbutan-2-amina (mezcla de 4 isómeros)15 Etapa A 1-Fenilacetona

A una solución de N-metil-N-metoxiacetamida (9.9 mL, 97 mmol) en éter (300 mL) a 0°C se añadió cloruro de bencilmagnesio (97 mL a una solución 1M en éter). La mezcla de reacción turbia blanquecina fue calentada durante 2 h y extinguida a continuación mediante cuidadosa adición de ácido clorhídrico 1N (100 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre $MgSO_4$ 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, $CDCl_3$): δ 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS: m/e 135 ($M + H$)⁺ (1.95 mins.).

25 Etapa B 4-(4-Metilfenil)-3-fenilbutan-2-ona

1-Fenilacetona (200 mg, 1.49 mmol) fue mezclada con hidróxido de potasio en polvo (167 mg, 2.98 mmol) y bromuro de tetra-n-butilamonio (1 mol %, 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 μ L, 1.49 mmol). La mezcla de reacción fue entonces agitada durante la noche antes de diluirla en agua y CH_2Cl_2 . La capa acuosa fue separada y neutralizada a pH 7 con ácido clorhídrico 2N y

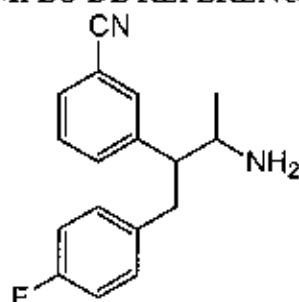
30

extraída de nuevo en CH_2Cl_2 . Los lavados orgánicos combinados fueron secados con MgSO_4 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, CDCl_3): 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 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (3.61 mins.).

Etapas C 4-(4-Metilfenil)-3-fenilbutano-2-amina

A una solución de 4-(4-metilfenil)-3-fenilbutano-2-ona (308 mg, 1.29 mmol) en amoníaco 7M 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 extinguida vertiéndola en una solución de carbonato de sodio 2M y fue extraída en EtOAc. La capa acuosa fue salinizada y extraída de nuevo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO_4 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 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (2.22 mins.).

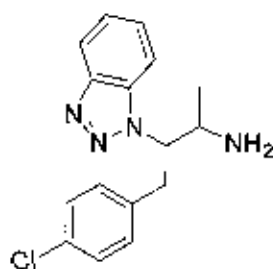
EJEMPLO DE REFERENCIA 33



3-[2-amino-1-(4-fluorobencilo)propilo]benzonitrilo

Preparado utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, Etapas B y C utilizando 3-(2-oxopropilo)benzonitrilo y 1-(clorometilo)-4-fluorobenceno como reactivos en la Etapa B. LC-MS: m/e 269 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (2.87 mins.).

EJEMPLO DE REFERENCIA 34



2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-3-(4-clorofenil)-1-metilpropilamina

277
22

Etapas A 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-metoxi-N-metiloacetamida

Una mezcla de 1.77 g (10 mmol) de ácido 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)acético, 1.07 g (11 mmoles) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, 5.8 g (11 mmol) de PyBOP, y 3.4 mL (24.2 mmol) de diisopropiletilamina en 50 mL CH₂Cl₂ fue agitada durante la noche a TA. Esta mezcla fue dividida entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera y secada sobre MgSO₄ anhidro. 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 un sólido. ¹H NMR: (CDCl₃): δ 3.26 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 7.35-8.2 (m, 4H).

10 Etapas B 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenil)-N-metoxi-N-metil-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 anhidro a -78 °C, se agregaron 10 mL (10 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio 1M con cuentagotas. Después de agitación durante 15 25 minutos, se añadió una solución de 2.06 g (10 mmol) de bromuro de 4-clorobencilo en 2 mL de THF anhidro añadido. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 6 h. Esta reacción fue extinguida, diluida con 75 mL de 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% de EtOAc en hexano como solvente para obtener el producto deseado como un sólido. ¹H NMR: (CDCl₃): 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).

Etapas C 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenil)-butan-2-ona.

A una solución de 1.73 g (5 mmol) de 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenil)-N-metoxi-N-metil-propanamida en 10 mL de THF anhidro a 0 °C, se añadieron 4 mL (10 mmol) de bromuro de metil magnesio 2.5M en éter. La mezcla de reacción fue agitada durante 4 h según fue calentada a RT. La reacción fue extinguida añadiendo 10 mL de HCl 1N y la mezcla resultante fue dividida entre EtOAc y agua. La fase orgánica fue lavada con salmuera y secada sobre MgSO₄ anhidro. El retiro del 30 solvente dio una cetona cruda que fue purificada en gel de sílice utilizando 40% de EtOAc en hexano para proveer la cetona deseada.

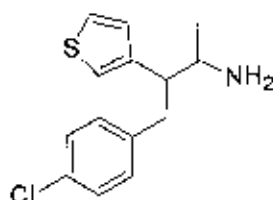
Etapas D 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenil)-1-metilo propilamina

A una solución de 1.18 g (4 mmol) de 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-3-(4-clorofenil)-butan-2-ona en 8.5 mL (60 mmol) de amoníaco 7N en MeOH a 0 °C, se añadieron 4 35 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 TA y fue agitada durante la noche. La reacción fue dividida entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄ anhidro. El solvente fue retirado en vacío y el residuo fue purificado en gel de sílice utilizando una mezcla de

solución al 5% de amoníaco metanólico 2N y 95% de CH_2Cl_2 para dar la amina deseada como una mezcla de diastereómeros. LC-MS, TR = 2.0 mins, m/e = 301.

EJEMPLO DE REFERENCIA 35

5

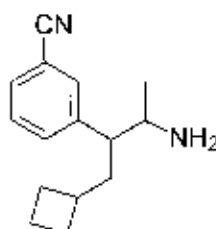


3-(4-Clorofenil)-2-(tiofeno-3-il)-1-metilpropilamina

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

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 36



15 2-(3-Cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropilamina

Etapa A 1-(3-cianofenil)acetona

El compuesto del título fue preparado a partir de 3-bromobenzonitrilo y acetato de isopropinilo mediante el procedimiento del Ejemplo de Referencia 20, Etapa A.

Etapa B 3-(3-cianofenil)-4-ciclobutil-butan-2-ona

20 A una solución de 1.45 g (9.07 mmol) de 1-(3-cianofenil)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, secada y combinada. El residuo fue purificado en una columna flash, utilizando una gradiente de 5-10% EtOAc/hexano para aislar el compuesto del título. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ 1.5-2.2 (m, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 4H).

25

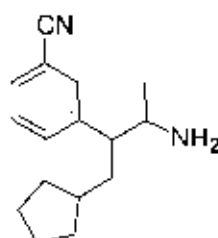
Etapa C 2-(3-Cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropiloamina

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

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 37

5

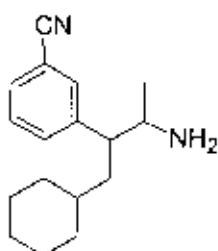


2-(3-cianofenil)-3-ciclopentilo-1-metilpropilamina

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

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 38



2-(3-cianofenil)-3-ciclohexilo-1-metilpropilamina

LC-MS, TR = 2,8 mins., m/e = 257.

15

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 MYRIAD CORE. Todos los recipientes de reacciones fueron secados en una corriente de nitrógeno 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 patrón adecuada de clorhidrato de *N*-[2,3-bis(4-clorofenil)-1-metilpropil]-amina (isómero alfa) inmediatamente antes de usarla en piridina con 0,05 equivalentes (relativos al clorhidrato de *N*-[2,3-bis(4-clorofenil)-1-metilpropil]-amina (isómero alfa) de dimetilaminopiridina añadida; los ácidos carboxílicos diversos disponibles de fuentes comerciales fueron disueltos inmediatamente antes de ser usados en DMSO. Las cantidades relativas de reactantes y reactivos de acoplamiento aparecen indicadas en la Tabla 1.

30

230
230

Tabla 1.

Sustancia	Cantidad por recipiente de reacción	PM	Concentración	mmols	Equivs.
Ácido en DMSO	1 mL	N/A	0.2 M	0.2	1.67
Cóctel de EDC/HOBt 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
Amina en piridina con dimetilaminopiridina catalítica (~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 MYRLAD sintetizados secos, bajo corriente de nitrógeno se añadió la subunidad de ácido diverso apropiada (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). Finalmente, a c/u de los 192 recipientes de reacción se añadió clorhidrato de *N*-[2,3-bis(4-clorofenil)-1-metilpropil]-amina (isómero alfa) (0.6 mL, 0.12 mmoles, 0.2M en piridina). Las reacciones fueron entonces envejecidas 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 minutos). Las reacciones crudas fueron analizadas por HPLC-MS, Método 1.

15

LC Analítico - Método 1:

Columna:	MetaChem Polaris 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 minutos, gradiente de vuelta a 5% B en 0,3 minutos
Flujo:	2,5 mL/min.
Temperatura de columna:	50° C
Cantidad inyectada:	5 uL de mezcla de reacción cruda sin diluir

25

231
271

Detección: UV a 220 y 254 nm.

MS: API-ES modo de ionización, rango de barrido de masa (100-700)

ELSD: Detector de Dispersión de Luz

- 5 Las reacciones en crudo fueron purificadas por HPLC preparativa 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 viales de 40 mL de EPA tarados y liofilizadas.

10

Preparativo LC - Método 2:

Columna: MetaChem Polaris C-18A, 100 mm X 21.2 mm, 10 μ m

Eluyente A: 0.1% TFA en agua

15 Eluyente B: 0.1% TFA en acetonitrilo

Pre-inyectado: 1.0 min

Retención Post-Inyectado : 0.0 min

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

20

Flujo: 25 mL/min.

Temperatura de columna: ambiente

Cantidad Inyectada: 1.5 mL mezcla de reacción cruda sin diluir.

Detección: UV a 220 y 254 nm.

25

Método Analítico LC 3:

Columna: MetaChem Polaris C-18A, 30 mm X 2.0 mm, 3.0 μ m

Eluyente A: 0.1% TFA en agua

Eluyente B: 0.1% TFA en acetonitrilo

30 Gradiente: 5% B a 95 % B en 2.0 minutos, gradiente de retorno 5% B en 0.1 mins

Flujo: 1.75 mL/min.

Temperatura de Columna: 60°C

Inyectado: 5 μ L de fracción sin diluir.

35 Detección: UV a 220 y 254 nm.

MS: API-ES modo de ionización, rango de barrido de masa no de gama de escansionado de masa (100-700)

ELSD: Detector de Dispersión de Luz

40 Parámetros de liofilización

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

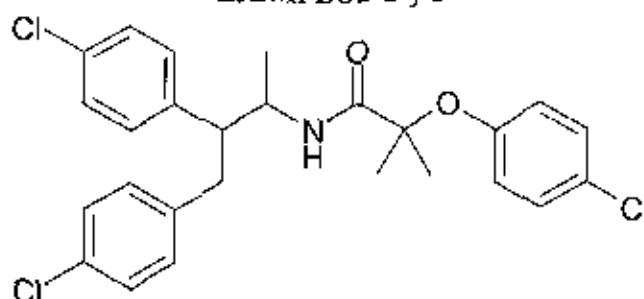
Punto de Ajuste del Condensador en Fase de Secado: -50°C

Tabla de Fase de Secado:

Temperatura en almacenamiento ($^{\circ}\text{C}$)	Duración (minutos)	Punto de Ajuste de Vacío (mTorr) (Pa)
-60°	240	25 ($3,3 \times 10^3$ Pa)
-40°	240	25 ($3,3 \times 10^3$ Pa)
5°	480	25 ($3,3 \times 10^3$ Pa)
20°	1000	25 ($3,3 \times 10^3$ Pa)

5

EJEMPLOS 2 y 3



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

- 10 A una solución de ácido 2-(4-clorofeniloxi)-2-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 de acilo fue utilizado sin más purificación. Entonces, el
- 15 cloruro de acilo crudo fue disuelto en 1 mL CH_2Cl_2 y fue añadido a una suspensión de sal de clorhidrato de 2-amino-3,4-bis(4-clorofenil)butano (Ejemplo de Referencia 1) (diastereómero α contaminado con algo de diastereómero β , 0.20 g, 0.60 mmol) y *N*-metilomorfilina (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
- 20 de gel de sílice, que fue eluida con 10% EtOAc para dar un isómero puro de mayor 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($M + H$) $^+$ (4.7 mins.).

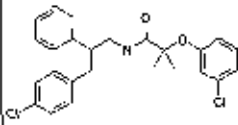
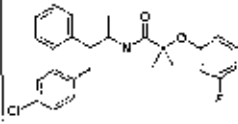
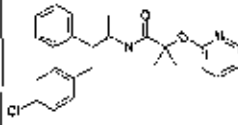
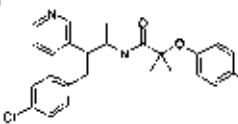
25 Diastereómero β : ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.16 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.03

233
233

(ddd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.30 (s, 3H). LC-MS: m/e 490($M + H$)⁺ (4.7 mins.).

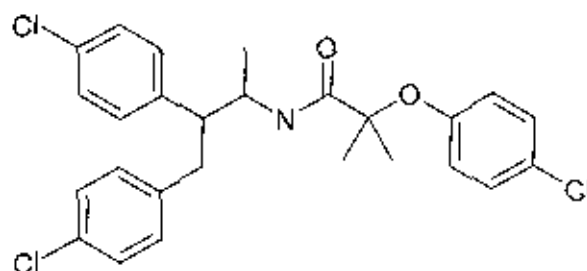
- Se prepararon los Ejemplos 4-7 (Tabla 2) siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos 2 y 3 sustituyendo la sal de clorhidrato de 2-amino-3,4-bis(4-clorofenil)butano con las aminas apropiadas de los Ejemplos de Referencia y ácido 2-(4-clorofeniloxy)-2-metilpropiónico con los ácidos apropiados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

Tabla 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.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3-clorofeniloxy)-2-metilpropanamida		4.5	456	α
5.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3,5-difluorfeniloxy)-2-metilpropanamida		4.4	458	α
6.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.9	423	α
7.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenil)-1-metil-2-(3-piridil)propilo]-2-(4-clorofeniloxy)-2-metilpropanamida		3.0	457	α

234
234

EJEMPLOS 8 y 9

*N*-[2,3-Bis(4-Clorofenil)-1-metilpropil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida5 (Diastereómero α , Enantiómeros A y B).

Se realizó HPLC preparativa en un sistema HPLC Gilson para la separación de enantiómeros. De aquí, una solución de *N*-[2,3-bis(4-clorofenil)-1-metilpropil]-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 eluida con etanol 5% en hexano (flujo a 9 mL/mins., 500 μ L por inyección) para dar dos enantiómeros puros.

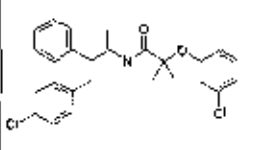
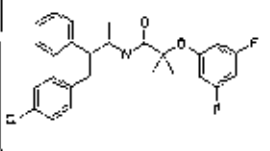
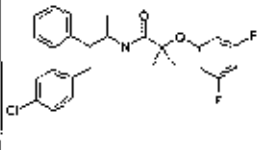
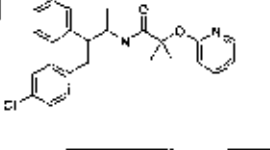
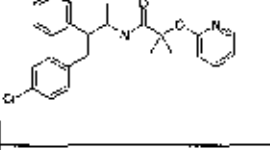
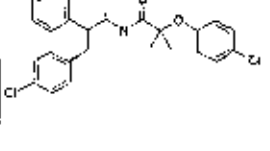
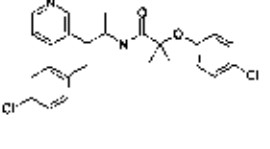
Enantiómero de elución más rápida (Enantiómero A): HPLC analítica: tiempo de retención = 7.8 mins. (columna Chiralpak AD, velocidad de flujo = 0.75 mL/min, 5% etanol/hexano). LC-MS: m/e 490 ($M + H$)⁺ (4.7 min).

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

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

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

Ej. No	Nombre	Estructura	Tiempo de retención (min)	HPLC-espectro de masa m/e	Enantiómero A o B
10.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		4.5	456	A

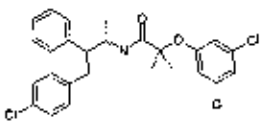
11.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		4.5	456	B
12.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3,5-difluorfeniloxi)-2-metilpropanamida		4.3	458	A
13.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(3,5-difluorfeniloxi)-2-metilpropanamida		4.3	458	B
14.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.9	423	A
15.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.9	423	B
16.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(3-piridil)propil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		3.0	457	A
17.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(3-piridil)propil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		3.0	457	B

El Ejemplo 18 (Tabla 4) fue preparado siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 2-3 usando *N*-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-amina, clorhidrato del Ejemplo de Referencia 4 acoplado al ácido carboxílico apropiado.

5

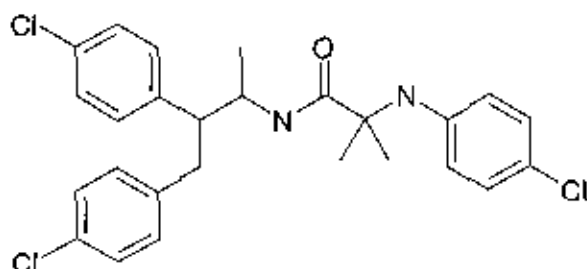
236
236

Tabla 4. Compuestos enantioméricos individuales preparados con *N*-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-amina, clorhidrato del Ejemplo de Referencia 4.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e
18.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-2-(3,5-diclorofenilo)-2-metilpropanamida		4.7	490

5

EJEMPLO 19

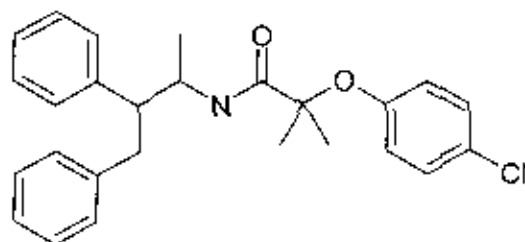


N-[2,3-bis(4-clorofenil)-1-metilpropil]-2-(4-clorofenilamino)-2-metilpropanamida.

A una mezcla de la sal de clorhidrato de 2-amino-3,4-bis(4-clorofenil)butano (Diastereómero α , Sección I, Ejemplo de Referencia 1, 0.31 g, 0.94 mmol) y ácido 2-(4-clorofenilamino)-2-metilpropiónico (0.20 g, 0.94 mmol) en 5 mL CH_2Cl_2 se añadió *N*-metilmorfolina (0.41 mL, 3.5 mmol) y hexafluorofosfato de tri(pirrolidinil)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.).

20

EJEMPLO 20



N-(2,3-difenil-1-metilpropil)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanamida (Diastereómero β)

- Una solución de ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-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 minutos, la reacción fue concentrada y el residuo fue disuelto en 1 mL CH_2Cl_2 . Esta solución fue añadida a una mezcla de 16 mg de N-(2,3-difenil-1-metilpropilamina (isómero beta del Ejemplo 2) y 1 mL de NaHCO_3 saturado. La reacción fue agitada durante la noche y la capa orgánica fue retirada con una pipeta. La purificación de esta solución TLC preparativa eluida con 30% de EtOAc/hexano dió el compuesto del título. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3): 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 la Tabla 5 fueron preparados siguiendo los procedimientos del Ejemplo 20, sustituyendo una amina adecuada por N-(2,3-difenil-1-metilpropilamina y el ácido carboxílico apropiado por ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-propiónico.

Tabla 5.

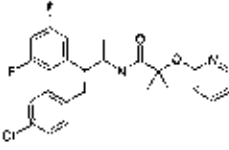
Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (min)	HPLC-espectro de masa m/e
21.	N-[3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(4-clorofeniloxi)-2-metilpropanamida		5.5	56.0
22.	N-(3-(4-clorofenil)-2-fenil-1-metilpropil)-2-metil-2-fenoxi-propanamida		5.3	22.2

- Los siguientes compuestos en la Tabla 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 ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-propiónico.

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

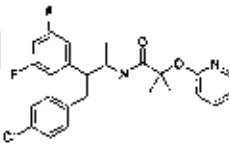
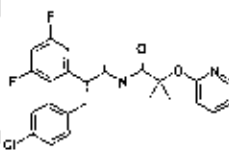
Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa m/e	Diastereómero α y/o β

238
230

23.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3,5-difluorfenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-(2-piridilxi)propanamida		3.9	459	α
-----	--	---	-----	-----	----------

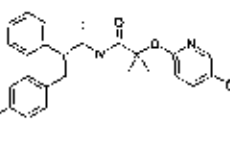
Los siguientes compuestos en la tabla 7 fueron aislados según los procedimientos de separación de enantiómeros descritos en los Ejemplos 8-9.

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

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa <i>m/e</i>	Enantiómero A o B
24.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3,5-difluorfenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-(2-piridilxi)propanamida		3.9	459	A
25.	<i>N</i> -[3-(4-Clorofenil)-2-(3,5-difluorfenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-(2-piridilxi)propanamida		3.9	459	B

10 Los siguientes compuestos en la Tabla 8 fueron preparados con *N*-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-amina, clorhidrato del Ejemplo de Referencia 4 y el ácido apropiado para obtener un enantiómero individual.

15 Tabla 8. Compuestos enantioméricos individuales preparados con *N*-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-amina, clorhidrato.

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

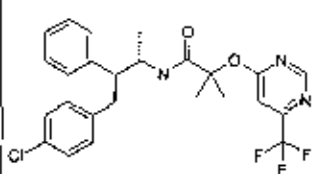
239
239

27.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-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-trifluorometilfeniloxi)-2-metilpropanamida		4.5	490
29.	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)-1-metil-2-fenilpropil]-2-(5-trifluorometilpiridiloxi)-2-metilpropanamida		4.3	491

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

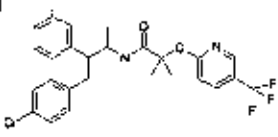
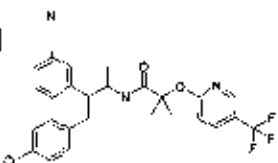
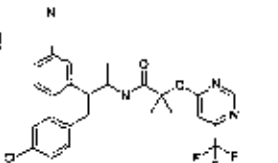
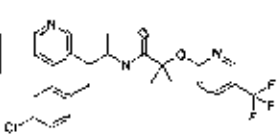
Tabla 9.

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

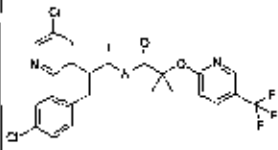
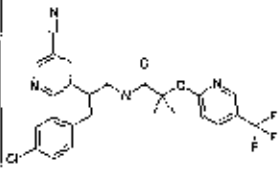
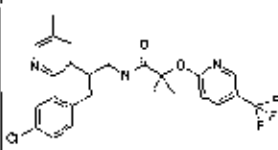
33.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2(<i>S</i>)-fenil-1(<i>S</i>)-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida		4.1	492
-----	---	--	-----	-----

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

Tabla 10.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins.)	HPLC-espectro de masa <i>m/e</i>	Diastereómero α y/ ó β
34.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		4.4	505	α
35.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		4.1	516	α
36.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(6-trifluorometil-4-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida		4.0	517	α
37.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-		2.7	492	α

241
241

	metilpropanamida				
38.	N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.9	526	α
39.	N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.7	517	α
40.	N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		2.8	506	α

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

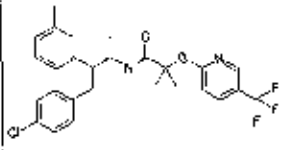
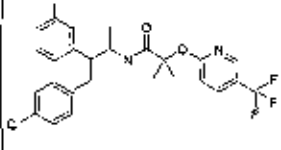
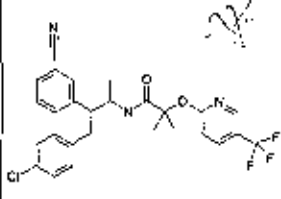
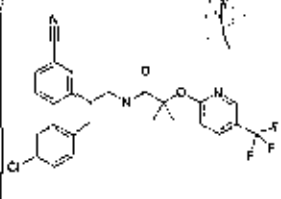
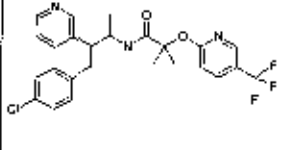
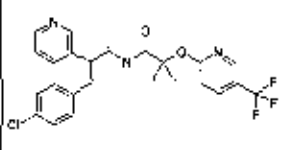
5 (1) composición de eluyente (4-15% etanol/hexano), (2) velocidad de flujo (6-9 mL/min) y (3) volumen de inyección (200 a 2000 μ L).

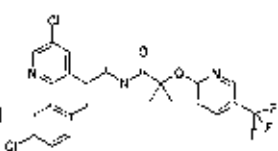
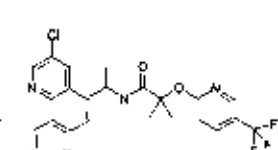
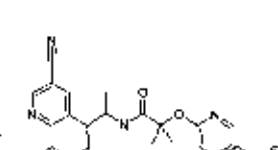
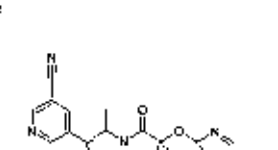
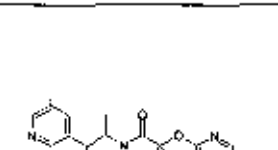
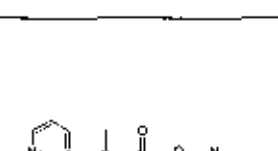
Tabla 11. Compuestos enantioméricos aislados según los métodos descritos en los Ejemplos 8-9.

10

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

242
242

41.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		4.4	505	A
42.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-metilfenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		4.4	505	B
43.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.9	516	A
44.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida		3.9	516	B
45.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		2.7	492	A
46.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		2.7	492	B

47.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.8	526	A
48.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.8	526	B
49.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.7	517	A
50.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		3.7	517	B
51.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		2.8	506	A
52.	<i>N</i> -[3-(4-clorofenil)-2-(5-metil-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida		2.8	506	B

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

244
244

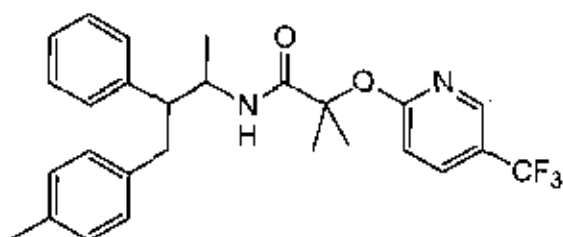
Los enantiómeros sencillos observados fueron separados en la columna quiral AD anteriormente indicada.

Tabla 12.

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

245
245

EJEMPLO 57



5 2-metil-N-[1-metil-3-(4-metilfenil)-2-fenilpropil]-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]propanamida

A una solución de ácido 2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]propanoico (Ejemplo de Referencia 14, 250 mg, 1.04 mmol) y 4-(4-metilfenil)-3-fenilbutano-2-amina (Ejemplo de Referencia 102, 260 mg, 1.04 mmol, mezcla de 4 isómeros) en CH₂Cl₂ (5.5 mL) a TA, se añadió diisopropiletilamina (272 µl, 1.56 mmol) seguido de PyBOP (649 mg, 1.25 mmol) 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% de 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 con 97% hexano: 3% etanol a 20 mL/min con tiempos de retención de:

10 - diastereómero menos polar eluido a 4.73 minutos; diastereómero más polar eluido en 5.87 minutos. El diastereómero más polar fue adicionalmente separado en enantiómeros en una columna ChiralPak AD eluyendo con 95% hexano: 5% etanol a

15 8 mL/min con tiempos de retención de:

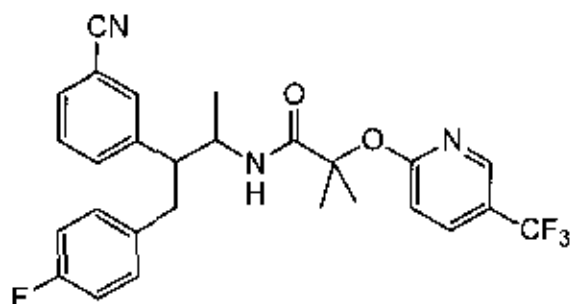
20 enantiómero menos polar eluido en 6.84 minutos; diastereómero más polar eluido en 8.36 minutos.

Diastereómero menos 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.)

Diastereómero más 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.).

35

EJEMPLO 58



5 N-[2-(3-cianofenil)-3-(4-fluorfenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]propanamida

Preparada como en el EJEMPLO 57 usando solamente 3-[2-amino-1-(4-fluorobencil)propil]benzonitrilo (Ejemplo de Referencia 33) como el ñ componente de amina para dar el compuesto del título como una mezcla de 4 isómeros. Los diastereómeros fueron separados por HPLC en una columna Zorbax RxSi eluyendo con 96% hexano: 4% etanol a 20 mL/min con tiempos de retención de: diastereómero menos polar eluido a 11.75 minutos;

10 - diastereómero más polar 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/min con tiempos de retención de: enantiómero menos polar eluido a 9.65 minutos; diastereómero más polar eluido a 11.78 minutos. Diastereómero menos polar: ^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 Diastereómero más polar: ^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), 25 1.74 (s, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-MS: m/e 500 ($M + H$) $^+$ (4.25 mins.).

El compuesto de la Tabla 13 fue preparado de la amina apropiada y ácido de los Ejemplos de Referencias siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 2-3 (vía un intermediario e cloruro de acilo) o Ejemplos 19 (con un reactivo de acoplamiento).

247
247

Tabla 13.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención)	HPLC-espectro de masa m/e
59.	N-(3-(4-clorofenil)-1-metil-2-(tiofen-3-il)propil)-2-metil-2-(5-cloropiridin-2-il)oxi)-2-metilpropanamida		4.21	463

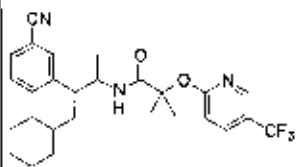
Los compuestos en la Tabla 14 fueron aislados según el procedimiento para separación de enantiómeros descrito en los Ejemplos 8-9.

5

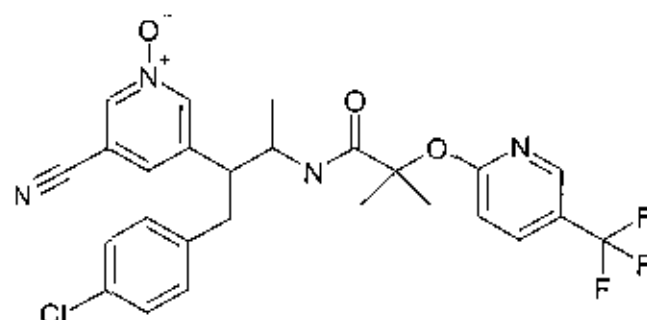
Tabla 14. Compuestos enantioméricos aislados según los métodos descritos en los Ejemplos 8-9.

Ej. No.	Nombre	Estructura	tiempo de retención (mins)	HPLC-espectro de masa m/e	Enantiómero A ó B
60.	N-(2-(3-cianofenil)-1,4-dimetilpentil)-2-metil-2((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-propanamida		4.0	448	B
61.	N-(2-(3-cianofenil)-3-ciclobutil-1-metilpropil)-2-metil-2((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-propanamida		4.1	460	B
62.	N-(2-(3-cianofenil)-3-ciclopentil-1-metilpropil)-2-metil-2((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-propanamida		4.18	474	B

248
248

63.	N-(2-(3-cianofenil)-3-ciclohexil-1-metilpropil)-2-metil-2((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-propanamida		4.29	488	B
-----	--	---	------	-----	---

EJEMPLO 64



5 Piridin *N*-Óxido de *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida (Enantiómero B)

Una mezcla de *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(5-ciano-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilxi)-2-metilpropanamida (Enantiómero B, Ejemplo 50, 0.10 g, 0.19 mmol) y ácido *m*-cloroperbenzóico (77%, 0.15 g, 0.67 mmol) en 2 mL de 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), 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 Ensayo de Unión del Receptor Canabinoide-1 (CB1)

La determinación de afinidad de unión se basa en el receptor recombinante humano CB1 expresado en células de Ovario de Hamster Chino (CHO) (Felder et al, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995). Volumen total de ensayo es de 250 µl (240 µl de solución de membrana de CB1 más 5 µl de solución de compuesto de prueba más 5 µl de solución de [3H]CP-55940). La concentración final de [3H]CP-55940 es 0.6 nM. El amortiguador de unión contiene Tris 50mM-HCl,

- pH 7.4, EDTA 2.5 mM, MgCl₂ 5mM, 0.5mg/mL de albúmina de suero bovino libre de ácido graso e inhibidores de proteasa (Cat#P8340, de Sigma). Para iniciar la reacción de unión, se añadieron 5 µl de solución de radioligando, la mezcla es incubada con agitación suave en un agitador lento durante 1.5 h a 30°C. Se concluye la unión usando un colector de 96-pozos y filtrando a través de filtro GF/C preempapado en 0.05% de polietilenimina. Se cuantifica la radiotiqueta unida con un contador de cintilación. Se calculan las afinidades de unión aparentes para varios compuestos a partir de los valores IC₅₀ (DeBlasi et al., Trends Pharmacol Sci 10: 227-229, 1989).
- El ensayo de ligazón para el receptor CB2 se efectúa de forma similar con receptor CB2 humano recombinante expresado en células CHO.

EJEMPLO 66

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

- La activación funcional del receptor CB1 se basa en el 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 CB1-célula CHO con el compuesto de prueba y 70 µl de amortiguador de ensayo conteniendo 3-isobutil-1-metilxantina 0.34 mM y 5.1 µM de forskolina en placas de 96-pozos. El amortiguador de ensayo consiste de solución salina equilibrada de Earle suplementada con MgCl₂ 5 mM, glutamina 1 mM, HEPES 10 mM, y 1 mg/mL de albúmina de suero bovino. La mezcla es incubada a temperatura ambiente durante 30 minutos, y terminada añadiendo 30 µL/pozo de HCl 0.5M. El nivel de cAMP total intracelular es cuantificado utilizando el kit de New England Nuclear Flashplate y cAMP de ensayo radioinmune.

- Para determinar la actividad antagonista del compuesto de prueba, la mezcla de reacción también contiene 0.5 µM de agonista CP55940, y se cuantifica el efecto inverso de CP55940. 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 a la dosis.

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

- Aunque la invención ha sido descrita e ilustrada con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, 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 pretende que la invención sea definida por el alcance de las reivindicaciones expresadas a continuación que dichas reivindicaciones sean interpretadas de la forma más amplia razonable.

251
251

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04-088825

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/165, A61K31/435 y A61K31/505

Concepto Técnico No. 1785

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional

Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/US2003/007039

Fecha de Presentación Interna.

Marzo 07 de 2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- | | | |
|----------------------------------|--|-----------------------------|
| 1.1. Descripción: | Folios: 37 a 112 | como se radicó inicialmente |
| | Folios: 174 a 249 | modificada |
| 1.2. Reivindicaciones: | Folios: 113 a 119 | como se radicó inicialmente |
| | Folios: 152 a 159 | modificadas |
| | Folios: 250 | modificadas |
| 1.3 Prioridad: | US 60/428,415 del 22 de Noviembre de 2002 | |
| 1.4 Rta. del solicitante: | Folios: 167 a 250 | |

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad es aceptada, dado que cumple con los requisitos establecidos.

3. Objeto de la invención:

Título de la solicitud: "AMIDAS SUSTITUIDAS ACTIVAS EN EL RECEPTOR CANABINOIDE-1"

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en presentar un compuesto el cual sea antagonista y/o agonista inverso del receptor de canabinoide-1 (CB1); y útil en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor CB1.

- **Reivindicación 1:** N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-clanofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- **Reivindicación 2:** Una Composición.

El problema planteado en la presente solicitud es suministrar un compuesto que sea antagonista y/o agonista inverso del receptor de canabinoide-1 (CB1); el cual es útil en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor CB1.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona a N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida, sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo y una composición que lo contiene.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): **A61K 31/165, A61K 31/435 y A61K 31/505.**

4. De la solicitud de Patente:

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio sí cumple con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al artículo 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud se refiere a una sola invención, así que la misma sí cumple con el requisito de unidad de invención de acuerdo al artículo 25 de la Decisión 486.

6. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La materia objeto de la solicitud es considerada una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)

La materia objeto de la solicitud es considerada patentable, puesto que no se encuentra dentro de la excepciones del artículo 20 de la Decisión 486.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia objeto de la solicitud no se refiere a usos, ya que esta referida a un compuesto.

9. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria: **Noviembre 22 de 2002**; y una vez consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud que pudiese afectar su patentabilidad.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante:

De acuerdo a las objeciones presentadas en el concepto técnico No. 51, relacionadas con la falta de claridad tanto en el capítulo descriptivo como en el capítulo reivindicatorio y la falta de unidad de invención; el solicitante pasa:

- Un nuevo capítulo descriptivo, teniendo en cuenta las objeciones de claridad presentadas
- Un nuevo capítulo reivindicatorio, teniendo en cuenta las objeciones de claridad presentadas y presentando el único compuesto a proteger el cual es **N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida**, sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo y una composición que lo contiene.

Por tanto, esta oficina acepta los nuevos capítulos Descriptivo y Reivindicatorio, del solicitante.

11. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

11.1 **Novedad** (artículo 16 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la materia solicitada en el capítulo reivindicatorio; por lo tanto la materia reivindicada se considera nueva de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.2 **Nivel inventivo** (artículo 18 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que afecte el nivel inventivo, de la materia de la materia solicitada en el capítulo reivindicatorio; por lo tanto la materia reivindicada se considera que tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.3 **Aplicación industrial** (artículo 19 D 486)

La materia relacionada en las reivindicaciones 1 y 2, relacionadas con el compuesto **N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida**; tiene Aplicación Industrial.

254
254

12. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las Reivindicaciones 1 y 2 (folio: 250); sugiriendo que el título sea "N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluormetil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida y su Composición Farmacéutica", acorde con la materia a patentar.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1785	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202080
---------------------------	---