



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-67772

54. TÍTULO

4 ARIL PIPERIDINAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

COPENHAGE, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438.019 de Usaquén


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

9. PARA OTORGAR PATENTE DE INVENCION...
 ROL. 05 007772- 00000-0000
 FE. 2005-07-12 18:04:21 Dep 2005 N. P. 00000-0000
 1. 00000-00000-0000
 2. 00000-00000-0000
 3. 00000-00000-0000
 4. 00000-00000-0000
 5. 00000-00000-0000
 6. 00000-00000-0000
 7. 00000-00000-0000
 8. 00000-00000-0000
 9. 00000-00000-0000

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
14-08-06
SOLICITUD DE:
1
☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2
**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: H. LUNDBECK A/S
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Dinamarca
 Dirección: 9, Ottiliavej, DK-2500
 Copenhagen, Dinamarca
 Domicilio: Copenhagen, Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número _____

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 217 92 11
 E-mail: clientes@camvp.com
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número 438.019 T.P 31.929

4
**INVENTOR (ES)
(72)**

1. MARZABADI Mohammad R.
 153 Woodland Avenue
 Ridgewood, NJ 07450
 Estados Unidos de América
 3. CHEN Chien-An
 151-58 28th Avenue
 Flushing, N.Y. 11354
 Estados Unidos de América
 5. JIANG Yu
 179 Manhattan Avenue, Apt. 7B,
 Jersey City, NJ 07307
 Estados Unidos de América

2. WETZEL John M
 16-08 Well Drive
 Fairlawn, NJ 07410
 Estados Unidos de América
 4. DELEON John E.
 7855 Boulevard East, Unit 23-I
 North Bergen, NJ 07047
 Estados Unidos de América
 6. LU, Kai
 62 Victoria Avenue
 Lake Hiawatha, NJ 07034
 Estados Unidos de América

5
PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/US2005/01131

 Fecha: Enero 13 de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/069834 A2

 Fecha: Agosto 4 de 2005
6
Título (54)
4 ARIL PIPERIDINAS
7
Clasificación Internacional (51) C07D211-04
8
Prioridad

 SI ☒ NO ☐
(33) País de Origen
US
(32) Fecha
Enero 14 de 2004
(31) Número de Solicitud
10/757.962

9

Comprobantes de pago Nos: 06-50.126 y 06-50.127 Fecha: Julio 4 de 2006

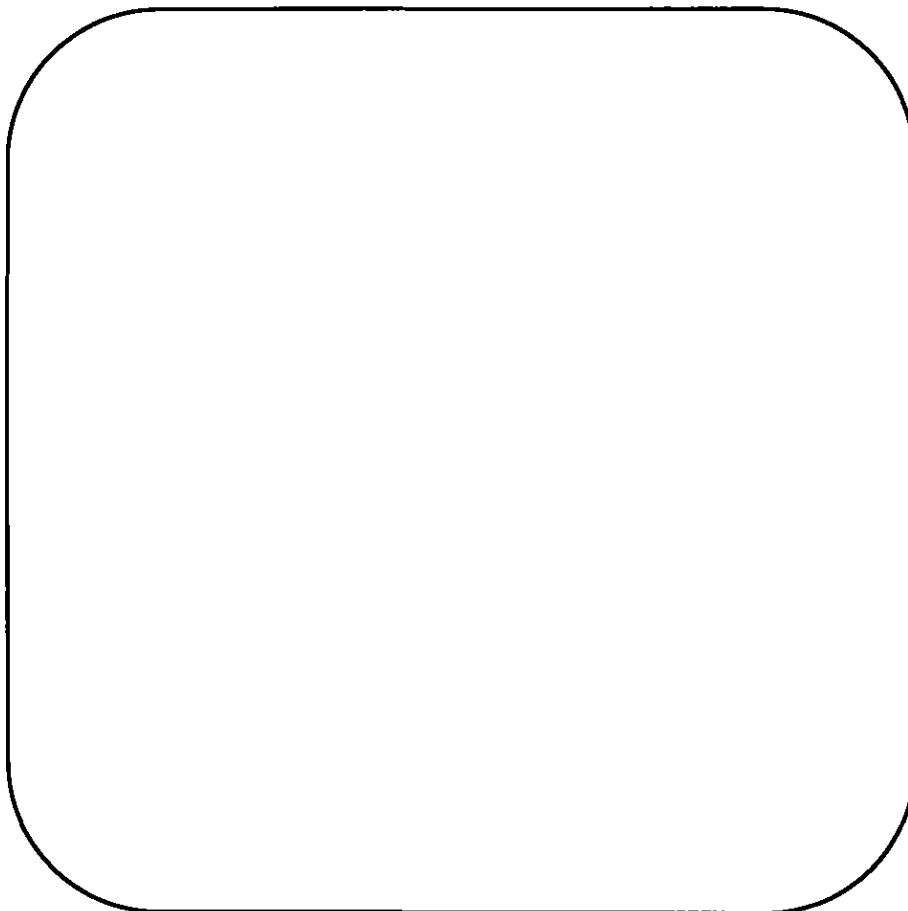
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/069834 A2**

Descripción:

Páginas 55 en el idioma original

Páginas 73 en español

Reivindicaciones: Número (s) 34

Figuras: Número (s) _

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

3. ☒ **Extracto de publicación.**

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

REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottillavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003
06049

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

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

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Merdahl Petersen

Signature

John Merdahl Petersen

Patent Department

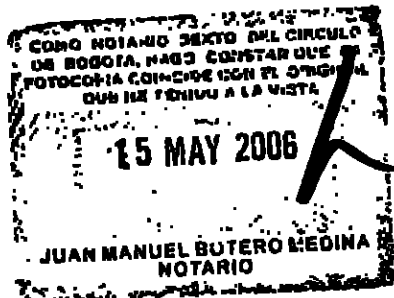
Flgma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

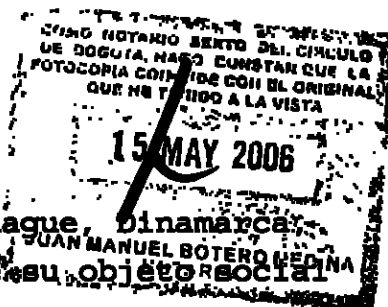
La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

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

H. LUNBECK A/S,

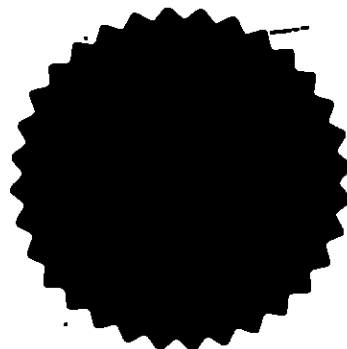
domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.



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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 19 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

L. Blom
L. BLUM

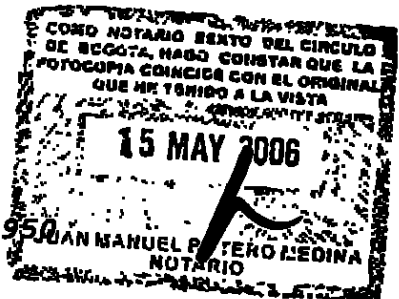
Notary public of the
Denmark

COMO NOTARIO SEYTO DEL CIRCULO
DE SOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 MAY 2006
JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

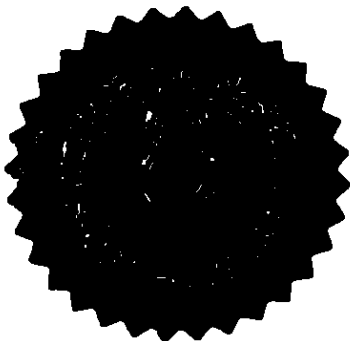


The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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



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



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF

P. P. SØDEQUIST

(SIGNED)

14 MAY 1998

FOR THE DIRECTOR OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGEBELG SAART

7

CONSULADO DE COLOMBIA

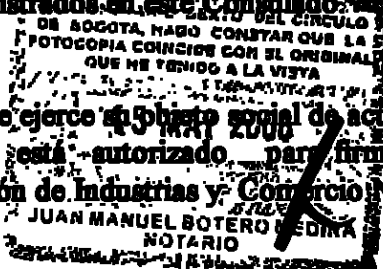
No 33-98

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

C E R T I F I C A :

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

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



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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

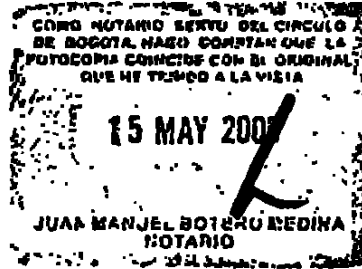
651248

98 JUL -1 PM 2:40

Julio Pineda
GUAYARRA PARRIS EN EL

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

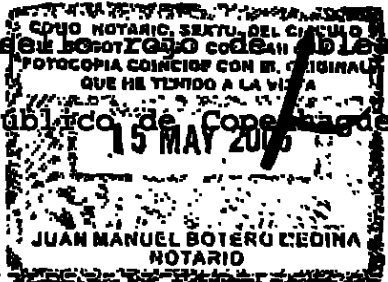
DOCUMENTO DESMATERIA
LAS FUNCIONES INDICADAS



8

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

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

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

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

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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

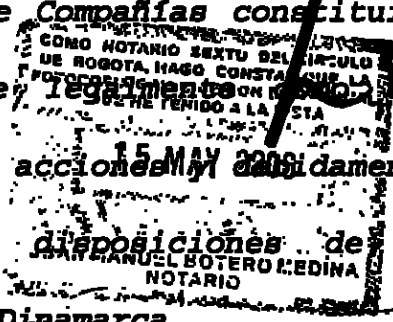
(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

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



(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

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

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

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

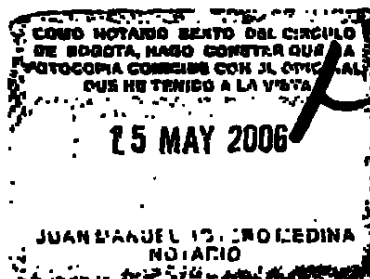
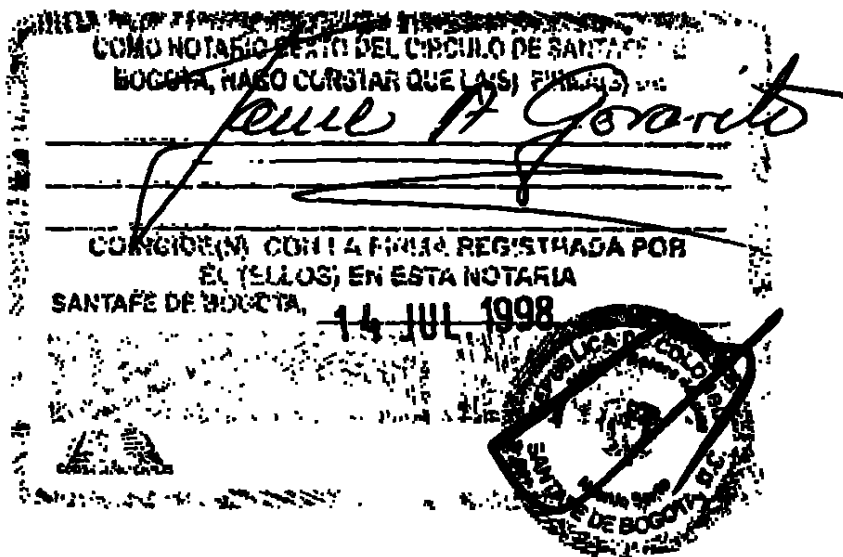
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUN 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
FIRMA APTA EN
DOCUMENTO DESEMPEÑO
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRABAJADOR E INTERPRETE OFICIAL
Ces-034 de Enero 11 de 1993
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 MAY 2006
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO



14 JUL 1998
14 JUL 1998
14 JUL 1998

14 JUL 1998

14 JUL 1998

11

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavellier-ahogados.com
E-MAIL: cavellier@colomsat.net.co

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

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

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

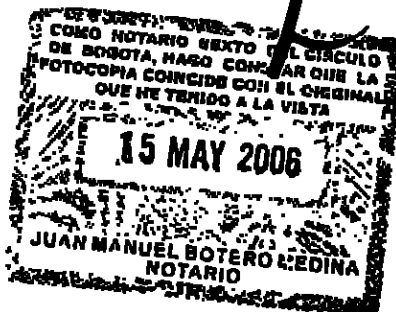
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

CLASE NOTARIO UNICO DEL CIRCUITO
DE BOGOTA, D.C. CONSTAN QUE LA
COPIA ENTREGADA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 MAY 2006
ANILLO BOTERO MEDINA
BOGOTA

NOTARIA SEXTO DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

Ante mí, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO EN LA UNIDAD DEL CIRCUITO DE BOGOTA

Comparecieron

[Firma]
[Firma]

28997024
438079

832 = 31929

Yo notario lo(s) en el lugar y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
se presentó(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia

[Firma]

[Firma]
[Firma]
NOTARIO PABLO MENDEZ BARAJAS S.
BOGOTA

60 Hz

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 August 2005 (04.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/069834 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

Jersey City, NJ 07307 (US). LU, Kai [CN/US]; 62 Victoria Avenue, Lake Hiawatha, NJ 07034 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/001131

(74) Agent: KALINCHAK, Stephen, G.; U.S. Legal Counsel & Head of Patents, Synaptic Pharmaceutical Corporation, 215 College Road, Paramus, NJ 07470 (US).

(22) International Filing Date: 13 January 2005 (13.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 10/757,962 14 January 2004 (14.01.2004) US

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

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 10/757,962 (CIP)
Filed on 14 January 2004 (14.01.2004)

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

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

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): MARZABADI, Mohammad, E. [US/US]; 153 Woodland Avenue, Ridgewood, NJ 07450 (US). WETZEL, John, M. [US/US]; 16-08 Wall Drive, Fairlawn, NJ 07410 (US). CHEN, Chien-An [US/US]; 151-58 28th Avenue, Flushing, NY 11354 (US). DELEON, John, E. [PH/US]; 7855 Boulevard East, Unit 23-I, North Bergen, NJ 07047 (US). JIANG, Yu [CN/US]; 179 Manhattan Avenue, Apt. 7B,

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

WO 2005/069834 A2

(54) Title: 4-ARYL PIPERIDINES

(57) Abstract: This invention is directed to 4-aryl piperidines and related heterocyclic compounds which are selective antagonists for melanin concentrating hormone-1 (MCH1) receptors. The invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. This invention provides a pharmaceutical composition made by combining a therapeutically effective amount of the compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. This invention further provides a process for making a pharmaceutical composition comprising combining a therapeutically effective amount of the compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. This invention also provides a method of reducing the body mass of a subject which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to reduce the body mass of the subject. This invention further provides a method of treating a subject suffering from depression and/or anxiety which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to treat the subject's depression and/or anxiety.

FIELD OF THE INVENTION

5 The instant invention is concerned with 4-aryl-piperidines and related heterocyclic compounds as therapeutic agents for the treatment of physiological ailments such as certain psychiatric conditions including, but not limited to, depression and anxiety. Additionally, the therapeutic agent of the instant invention may be used to treat obesity or urge incontinence.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Melanin-concentrating hormone (MCH) is a cyclic neuropeptide originally isolated from salmonid (teleost fish) pituitaries (Kawauchi et al., 1983). The identification of a G-protein coupled receptor for MCH was published (Chambers et al., 1999; Saito et al., 1999). These groups identified MCH as the endogenous ligand for the human
15 orphan G-protein coupled receptor SLC-1 (Lakaye et al., 1998). Since this discovery, it was discovered that mammalian MCH (19 amino acids) is highly conserved between rat, mouse, and human, exhibiting 100% amino acid identity. The rat homologue of this receptor, now called MCH1, was reported to be localized in regions of the rat brain.

20 In our own studies, MCH1 antagonists have been evaluated in several animal models that are well known as predictive for the efficacy of compounds in humans, see Borowsky, B., et al. (2002). These experiments suggest that MCH1 antagonists may be useful to treat depression and/ or anxiety. After mapping the binding sites
25 for [(3) H] SNAP-7941, a selective and potent MCH1 antagonist in rat brain, we evaluated its effects in a series of behavioral models. SNAP-7941 produced effects similar to clinically used antidepressants and anxiolytics in three animal models of depression/anxiety: the rat forced-swim test, rat social interaction and guinea pig maternal-separation vocalization tests. These observations suggest that an MCH1
30 antagonist may be used to treat depression and/or anxiety.

Additionally, the link between MCH1 and the effects of MCH on feeding has been suggested by recent reports on the phenotype of MCH-1 knockout mice. Two groups have independently shown that the targeted disruption of the MCH-1 receptor gene
35 (MCH1 knockout) in mice results in animals that are hyperphagic but are lean and have decreased body mass relative to wild-type littermates (Marsh et al, 2002; Chen

et al, 2002). The decrease in body mass is attributed to an increase in metabolism. Each group demonstrated that the MCH-1 knockout mice are resistant to diet-induced obesity, and generally exhibit weights similar to littermates maintained on regular chow.

5

Synthetic antagonist molecules for the MCH-1 receptor have been described in the literature. Bednarek et al. (2002) have reported on the synthesis of high affinity peptide antagonists of MCH-1. A small molecule antagonist of MCH1 has been described by Takekawa et al. (2002).

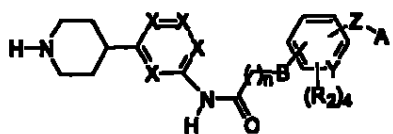
10

In our laboratories, we have discovered small molecules that are antagonists of the MCH1 receptor. Accordingly, the compounds of the instant invention may be used to treat the indications listed above.

15

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention relates to compounds having the structure:



5 wherein each X is Independently CR₁ or N, with the proviso that if one X is N then the remaining X are CR₁;

wherein each R₁ is independently -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, straight chained or
10 branched C₁-C₇ alkyl, alkyloxy, monofluoroalkyl or polyfluoroalkyl, or C₃-C₈
cycloalkyl-C₁-C₇ alkyl;

wherein each R₂ is independently -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂ or straight chained or branched C₁-C₇ alkyl, monofluoroalkyl or polyfluoroalkyl;

15 wherein n is an integer from 2 to 6 inclusive;

wherein B is CH₂, CHOH, O or CO;

20 wherein Y is C or N;

wherein Z is O, S, SO, SO₂, CH₂, CO, CHOH or null;

and wherein A is phenyl or heteroaryl, where the phenyl or heteroaryl is optionally
25 substituted with three or less R₃:

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment of the invention, the compound is selected from one of the
30 specific compounds disclosed in the Detailed Description of the Invention.

In an embodiment of the present invention the compound is enantiomerically pure. In another embodiment of the invention, the compound is diastereomerically pure. In a further embodiment, the compound is enantiomerically and diastereomerically pure.

35

The present invention further provides a pharmaceutical composition that comprises a therapeutically effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 5 The present invention further provides a pharmaceutical composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 10 The present invention also provides a process for making a pharmaceutical composition comprising admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 15 The invention further provides a method of treating a subject suffering from an affective disorder selected from the group consisting of depression, major depression, bipolar disorder, agoraphobia, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder and anxiety comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of the invention. In a separate embodiment of the invention, the disorder is depression or anxiety.

- 20 Additionally, the invention further provides a method of treating a subject suffering from a urinary disorder selected from the group consisting of urinary incontinence, urge incontinence, urinary frequency, urinary urgency, nocturia and enuresis comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of the invention. In a separate embodiment of the invention, the disorder is urge incontinence.
- 25

- The invention further provides a method of treating a subject suffering from an eating disorder selected from the group consisting of obesity, bulimia, bulimia nervosa and anorexia nervosa comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of the invention. In a separate embodiment of the invention, the disorder is obesity.
- 30

35

(7)

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- In the present invention, the term straight chained or branched C₁-C₇ alkyl refers to a saturated hydrocarbon having from one to seven carbon atoms inclusive. Examples of such substituents include, but are not limited to, methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl. The term straight chained or branched C₁-C₇ alkoxy refers to a saturated alkoxy group having from one to seven carbon atoms inclusive with the open valency on the oxygen. Examples of such substituents include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, n-butoxy, etc. The term, C₂-C₆ cycloalkyl-C₁-C₇ alkyl designates a saturated alkyl hydrocarbon substituted with a monocyclic carbocycle ring having three to seven carbon atoms attached via the C₁-C₇ alkyl moiety. Examples of such substituents include, but are not limited to, cyclopropyl-methyl, cyclopentyl-ethyl, cyclohexyl-n-propyl, etc.
- As used in the present invention, the term "heteroaryl" is used to include five and six membered unsaturated rings that contain one or more oxygen, sulfur, or nitrogen atoms. Examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, and triazinyl.

- The invention provides for each pure stereoisomer of any of the compounds described herein. Such stereoisomers may include enantiomers, diastereomers, or E or Z alkene or imine isomers. The invention also provides for stereoisomeric mixtures, including racemic mixtures, diastereomeric mixtures, or E/Z isomeric mixtures. Stereoisomers can be synthesized in pure form (Nógrádi, M.; Stereoselective Synthesis, (1987) VCH Editor Ebel, H. and Asymmetric Synthesis, Volumes 3 B 5, (1983) Academic Press, Editor Morrison, J.) or they can be resolved by a variety of methods such as crystallization and chromatographic techniques (Jaques, J.; Collet, A.; Wlen, S.; Enantiomer, Racemates, and Resolutions, 1981, John Wiley and Sons and Asymmetric Synthesis, Vol. 2, 1983, Academic Press, Editor Morrison, J). In addition the compounds of the present invention may be present as a mixture of enantiomers, diastereomers or isomers. Furthermore, two or more of the compounds may be present to form a racemic or diastereomeric mixture.

18

The compounds of the present invention are preferably 80% pure, more preferably 90% pure, and most preferably 95% pure. Included in this invention are pharmaceutically acceptable salts and complexes of all of the compounds described herein. The acids and bases from which these salts are prepared include, but are not limited to, the acids and bases listed herein. The acids include, but are not limited to, the following inorganic acids: hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid and boric acid. The acids include, but are not limited to, the following organic acids: acetic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, methanesulfonic acid, benzoic acid, glycolic acid, lactic acid and mandelic acid. The bases include, but are not limited to ammonia, methylamine, ethylamine, propylamine, dimethylamine, diethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylenediamine, hydroxyethylamine, morpholine, piperazine and guanidine. This invention further provides for the hydrates and polymorphs of all of the compounds described herein.

The present invention includes within its scope prodrugs of the compounds of the invention. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of the invention which are readily convertible *in vivo* into the required compound. Thus, in the present invention, the term "administering" shall encompass the treatment of the various conditions described with a compound specifically disclosed or with a compound which may not be specifically disclosed, but which converts to the specified compound *in vivo* after administration to the patient. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The present invention further includes metabolites of the compounds of the present invention. Metabolites include active species produced upon introduction of compounds of this invention into the biological milieu.

As referred to in the Summary of the Invention, this invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment, the amount of the compound is from about 0.01 mg to about 800 mg. In another embodiment, the amount of the compound is from about 0.01 mg to about 500 mg. In yet another embodiment, the amount of the compound is from about 0.1 mg to about 250 mg. In another embodiment, the amount of the compound is from

about 0.1 mg to about 60 mg. In yet another embodiment, the amount of the compound is from about 1 mg to about 20 mg. In a further embodiment, the carrier is a liquid and the composition is a solution. In another embodiment, the carrier is a solid and the composition is a tablet. In another embodiment, the carrier is a gel and the composition is a capsule, suppository or a cream. In a further embodiment the compound may be formulated as a part of a pharmaceutically acceptable transdermal patch. In yet a further embodiment, the compound may be delivered to the subject by means of a spray or inhalant. This invention also provides a pharmaceutical composition made by admixing a therapeutically effective amount of the compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. This invention provides a process for making a pharmaceutical composition comprising admixing a therapeutically effective amount of the compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

A solid carrier can include one or more substances which may also act as endogenous carriers (e.g. nutrient or micronutrient carriers), flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders or tablet-disintegrating agents; it can also be an encapsulating material. In powders, the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets preferably contain up to 99% of the active ingredient. Suitable solid carriers include, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes and ion exchange resins.

Liquid carriers are used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups, elixirs and pressurized compositions. The active ingredient can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture of both or pharmaceutically acceptable oils or fats. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, coloring agents, viscosity regulators, stabilizers or osmoregulators. Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (partially containing additives as above, e.g. cellulose

derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols, e.g. glycols) and their derivatives, and oils (e.g. fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration, the carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate or isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are useful in sterile liquid form compositions for parenteral administration. The liquid carrier for pressurized compositions can be a halogenated hydrocarbon or other pharmaceutically acceptable propellant.

Liquid pharmaceutical compositions which are sterile solutions or suspensions can be utilized by for example, intramuscular, intrathecal, epidural, intraperitoneal or subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. The compounds may be prepared as a sterile solid composition which may be dissolved or suspended at the time of administration using sterile water, saline, or other appropriate sterile injectable medium. Carriers are intended to include necessary and inert binders, suspending agents, lubricants, flavorants, sweeteners, preservatives, dyes, and coatings. The compound can be administered orally in the form of a sterile solution or suspension containing other solutes or suspending agents (for example, enough saline or glucose to make the solution isotonic), bile salts, acacia, gelatin, sorbitan monooleate, polysorbate 80 (oleate esters of sorbitol and its anhydrides copolymerized with ethylene oxide) and the like.

The compound can also be administered orally either in liquid or solid composition form. Compositions suitable for oral administration include solid forms, such as pills, capsules, granules, tablets, and powders, and liquid forms, such as solutions, syrups, elixirs, and suspensions. Forms useful for parenteral administration include sterile solutions, emulsions, and suspensions. Optimal dosages to be administered may be determined by those skilled in the art, and will vary with the particular compound in use, the strength of the preparation, the mode of administration, and the advancement of the disease condition. Additional factors depending on the particular subject being treated will result in a need to adjust dosages, including subject age, weight, gender, diet, and time of administration. In the subject application a "therapeutically effective amount" is any amount of a compound which, when administered to a subject suffering from a disease against which the compounds are effective, causes reduction, remission, or regression of the disease. In a subject application, a "subject" is a vertebrate, a mammal or a human.

The present invention provides a method of treating overactive bladder with symptoms of urge urinary incontinence, urgency and/or frequency in a subject, which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to treat the subject's overactive bladder. This invention also provides a method of alleviating urge urinary incontinence in a subject suffering from overactive bladder, which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to alleviate the subject's urge urinary incontinence. This invention further provides a method of alleviating urinary urgency in a subject suffering from overactive bladder, which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to alleviate the subject's urinary urgency. Additionally, this invention provides a method of alleviating urinary frequency in a subject suffering from overactive bladder, which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to alleviate the subject's urinary frequency. The present invention also provides a method of treating a subject suffering from a urinary disorder, which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to treat the subject's urinary disorder. In some embodiments the urinary disorder is urinary incontinence, overactive bladder, urge incontinence, urinary frequency, urinary urgency, nocturia or enuresis. Overactive bladder and urinary urgency may or may not be associated with benign prostatic hyperplasia. The present invention provides a method of alleviating the symptoms of a disorder which is susceptible to treatment by antagonism by the MCH1 receptor, in a subject, which comprises administering to the subject an amount of an MCH1 antagonist effective to alleviate the symptoms, wherein the MCH1 antagonist is anyone of the compounds of the invention.

In an embodiment of the invention, the subject is a vertebrate, a mammal, a human or a canine. In another embodiment, the compound is administered orally. In yet another embodiment, the compound is administered in combination with food. This invention provides a method of modifying the feeding behavior of a subject which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to decrease the consumption of food by the subject. This invention also provides a method of treating an eating disorder in a subject which comprises administering to the subject an amount of a compound of this invention effective to

decrease the consumption of food by the subject. In an embodiment of the present invention, the eating disorder is bulimia, obesity or bulimia nervosa. In an embodiment of the present invention, the subject is a vertebrate, a mammal, a human or a canine. In a further embodiment, the compound is administered in combination with food. The present invention further provides a method of reducing the body mass of a subject which comprises administering to the subject an amount of a compound of the invention effective to reduce the body mass of the subject.

The present invention also provides a method of treating a subject suffering from major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar I and II disorders, schizoaffective disorder, cognitive disorders with depressed mood, personality disorders, insomnia, hypersomnia, narcolepsy, circadian rhythm sleep disorder, nightmare disorder, sleep terror disorder, sleepwalking disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, with or without agoraphobia, posttraumatic stress disorder, social anxiety disorder, social phobia and generalized anxiety disorder. The present invention also provides a method of treating a subject suffering from depression which comprises administering to the subject an amount of a compound of this invention effective to treat the subject's depression. The present invention further provides a method of treating a subject suffering from anxiety which comprises administering to the subject an amount of a compound of this invention effective to treat the subject's anxiety. The present invention also provides a method of treating a subject suffering from depression and anxiety which comprises administering to the subject an amount of a compound of this invention effective to treat the subject's depression and anxiety.

Additionally, the invention provides certain embodiments of the present invention.

In one embodiment, n is an integer from 2 to 5 inclusive. In another embodiment, n is 2 or 3.

In one embodiment, each R₁ is independently -H, -F, -Cl, straight chained or branched C₁-C₄ alkyl or alkoxy, or C₃-C₈ cycloalkyl-C₁-C₄ alkyl.

In one embodiment, each R₂ is independently -H, -F, -Cl, or straight chained or branched C₁-C₄ alkyl, monofluoroalkyl or polyfluoroalkyl.

In one embodiment, one X is N.

In one embodiment, each X is C.

5 In one embodiment, A is pyridinyl optionally substituted with three or less R₂.

In one embodiment, A is thienyl optionally substituted with three or less R₂.

In one embodiment, A is furanyl optionally substituted with three or less R₂.

10 In one embodiment, A is thiazolyl optionally substituted with three or less R₂.

In one embodiment, A is imidazolyl optionally substituted with three or less R₂.

15 In one embodiment, A is pyrazolyl optionally substituted with three or less R₂.

In one embodiment, A is oxazolyl optionally substituted with three or less R₂.

In one embodiment, A is triazinyl optionally substituted with three or less R₂.

20 In one embodiment, A is phenyl optionally substituted with three or less R₂.

In one embodiment, Z is S, SO or SO₂.

25 In one embodiment, Z is CH₂, CO or CHOH.

In one embodiment, Z is O or null.

In one embodiment, B is CH₂.

30 In one embodiment, Z is O.

In one embodiment, Z is null.

35 In one embodiment, is CO.

In one embodiment, is null.

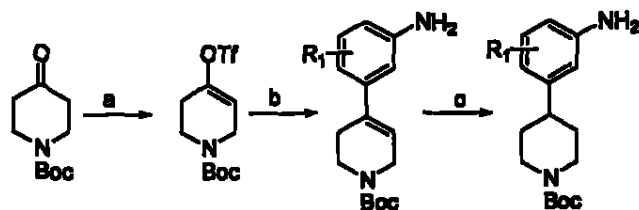
The invention will be better understood from the Experimental Details which follow.

40 However, one skilled in the art will readily appreciate that the specific methods and

results discussed therein are merely illustrative of the invention as described more fully in the claims which follow thereafter.

I. Synthetic Schemes

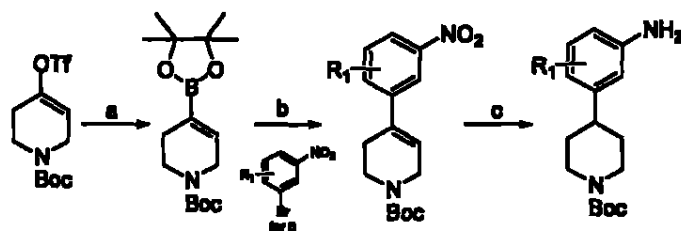
Scheme 1



(a) LDA/ PhNTf₂ / THF/ -78 °C then 0°C overnight. (b) Aminophenylboronic acid / Pd(PPh)₄/ LiCl/ Na₂CO₃/ DME-H₂O/ reflux 3h. (c) 10% Pd/C / H₂/ EtOH/ rt 24-48h.

5

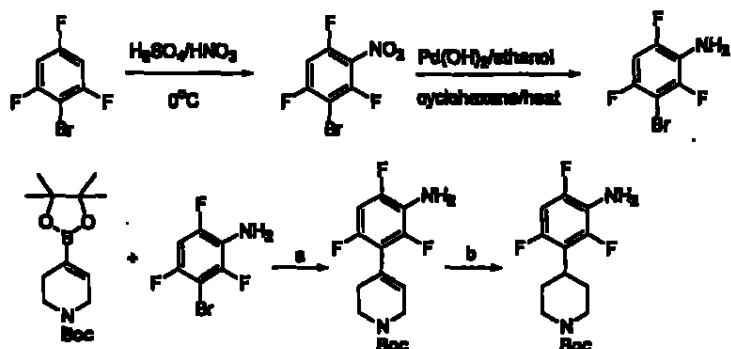
Scheme 2



(a) Bis(pinacolato)diboron/ KOAc/ PdCl₂dppf/ dppf/ 80°C overnight. (b) K₂CO₃/ PdCl₂dppf/ DMF/ 80°C overnight. (c) 10% Pd/C / H₂/ EtOH/ rt 24h-72h.

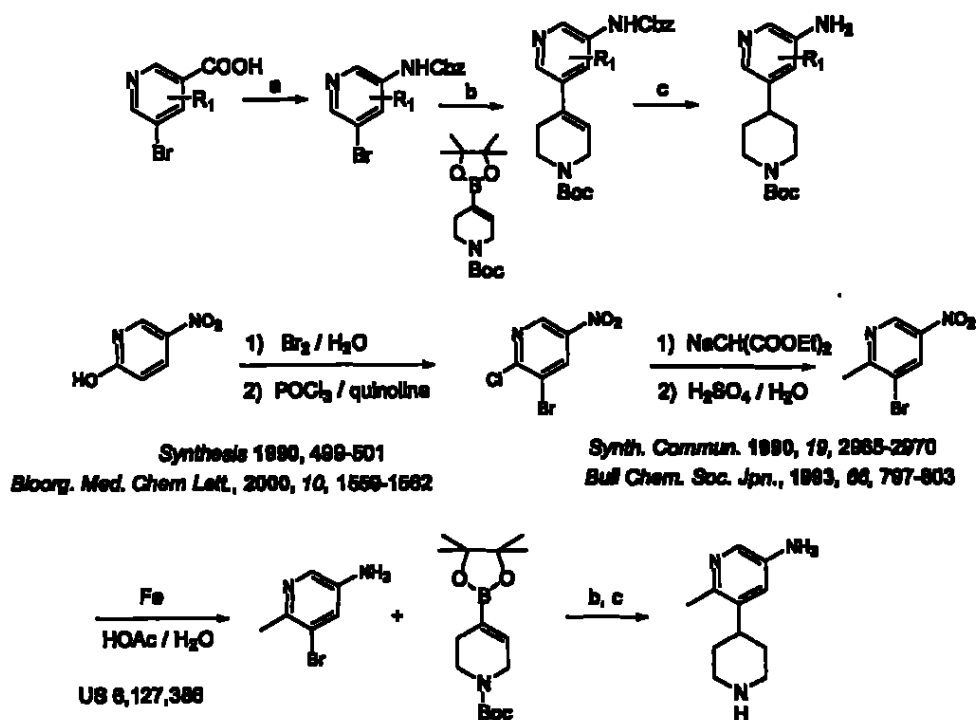
10

Scheme 3



(a) K₂CO₃/ PdCl₂dppf/ DMF/ 80°C overnight. (b) 10% Pd/C / H₂/ HOAc/ rt 24h-72h.

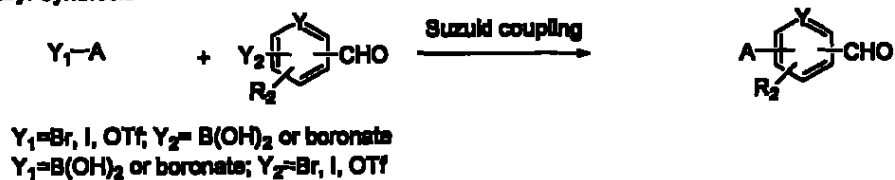
Scheme 4



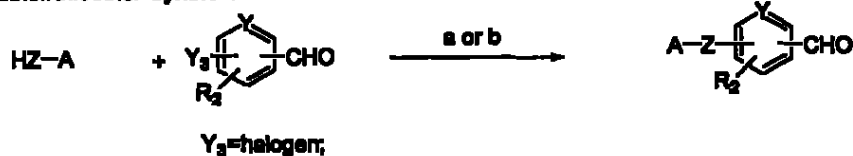
(a) DPPA/ Et₃N/ BrOH/ toluene reflux overnight. (b) K₂CO₃/ PdCl₂dppf/ DMF/ 80°C overnight. (c) 10% Pd/C/ H₂/ EtOAc/ rt 24h-72h.

Scheme 5

Biaryl Synthesis



Diaryl ether/thioether Synthesis



5

(a) Base/ DMF/ heat. (b) palladium or Cu coupling

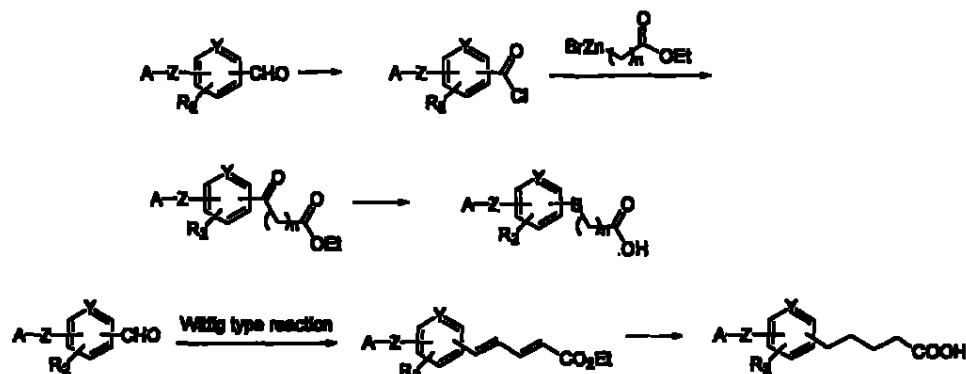
For biphenyl, diaryl ether and diaryl thioether syntheses, the starting materials are available from commercial sources or alternatively may be prepared from a variety of intermediates known to those skilled in the art. Further information can be found in

the following references: Suzuki, 1995, *Chem. Rev.* 95, 2457; Suzuki, 1999, *J. Organomet. Chem.* 576(1-2), 147-168; Schopfer, 2001, *Tetrahedron*, 57, 3069-3073; Venkataraman, 2002, *Org. Lett.* 16, 2803-2806; Hartwig, 1998, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046-2067 and the references cited therein.

5

Scheme 6

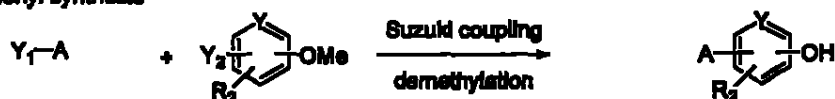
For Biaryls, Biaryl ether/thioethers



For organozinc reagents, the starting materials are available from commercial sources or alternatively may be prepared from a variety of intermediates known to those skilled in the art. Further information can be found in the following references: Rieks, 1991, *J. Org. Chem.* 56, 1445; Rieks, 1997, *Tetrahedron* 53, 1925 and the references cited therein). For Wittig type reaction, the starting materials are available from the commercial sources or alternatively may be prepared from a variety of intermediates known to those skilled in the art. Further information can be found in the following references: Fesik, 1997, *J. Med. Chem.* 40, 3144-3150 and the references cited therein.

Scheme 7

Biphenyl syntheses



$Y_1 = \text{Br, I, OTf}; Y_2 = \text{B(OH)}_2 \text{ or boronate}$

$Y_1 = \text{B(OH)}_2 \text{ or boronate}; Y_2 = \text{Br, I, OTf}$

Diaryl ether/thioether syntheses



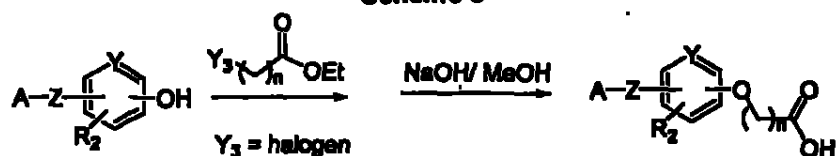
$Y_3 = \text{halogen}; ZH = \text{OH, SH}$

(a) $\text{CuCl}/\text{Ca}_2\text{CO}_3/2,2,6,6\text{-tetramethylheptane-3,5-dione}$ (b) $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$ or $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

- 5 For biphenyl, diaryl ether and diaryl thioether syntheses, the starting materials are available from the commercial sources or alternatively may be prepared from a variety of intermediates known to those skilled in the art. Further information can be found in the following references: Suzuki, 1995, *Chem. Rev.* 95, 2457; Suzuki, 1999, *J. Organomet. Chem.* 576(1-2), 147-168; Schopfer, 2001, *Tetrahedron*, 57, 3069-3073; Venkataraman, 2002, *Org. Lett.* 16, 2803-2806; Hartwig, 1998, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046-2067 and the references cited therein.
- 10

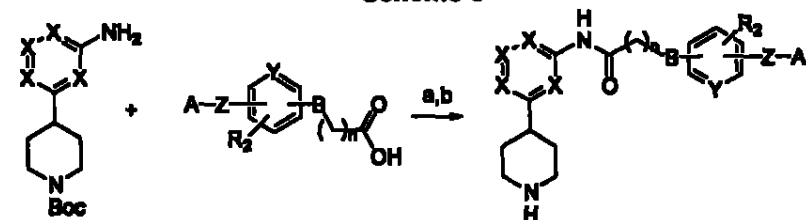
- For Ullmann coupling syntheses, the starting materials are available from commercial sources or alternatively may be prepared from a variety of intermediates known to those skilled in the art. Further information can be found in the following references: Song, 2002, *Org. Lett.* 4, 1623-1626 and the references cited therein.
- 15

Scheme 8



5

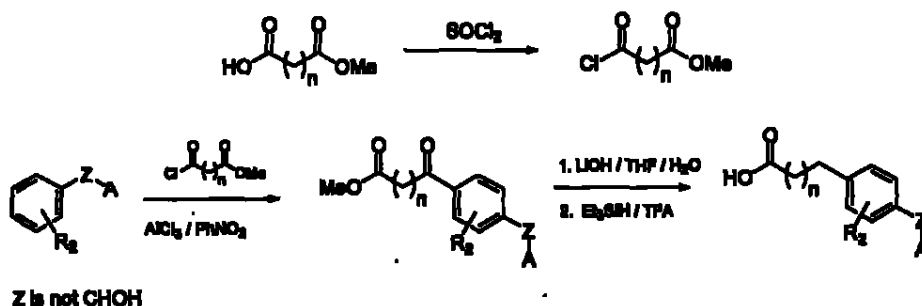
Scheme 9



(a) EDC/ DMAP/ CH₂Cl₂/ DMF/ rt 24h. (b) 4M HCl in 1,4-dioxane/ rt 1h or TFA/ CH₂Cl₂/ rt 1-2h.

10

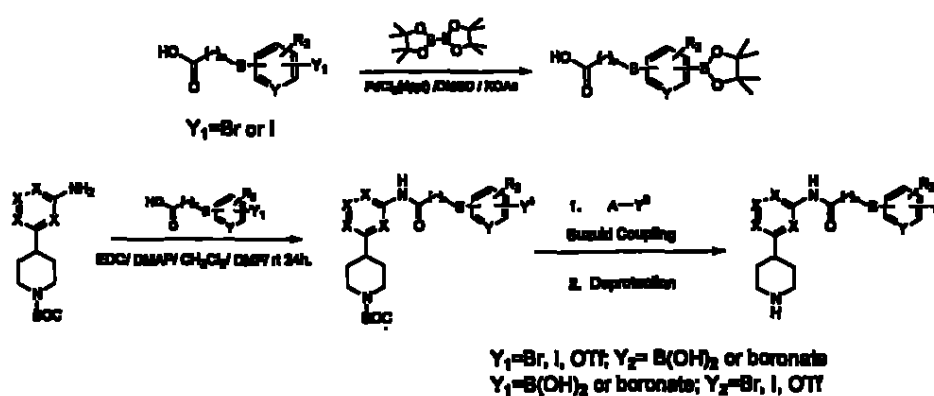
Scheme 10



15 The biaryl intermediates, used in scheme 9, may alternatively be synthesized via a Friedel-Crafts route using activated carboxylic acids and biaryl systems as depicted in Scheme 10.

20

Scheme 11

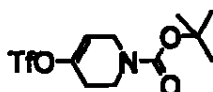


The biaryls depicted in Scheme 11 may be synthesized via a Suzuki route using
 5 boronic acids/boronates and aryl halides/triflates as described in Scheme 11.

II. Detailed Synthesis of Examples

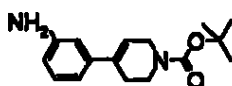
The following examples are for the purpose of illustrating methods useful for making compounds of this invention.

- 5 **General Methods:** All reactions were performed under a nitrogen atmosphere and the reagents, neat or in appropriate solvents, were transferred to the reaction vessel via syringe and cannula techniques. Anhydrous solvents were purchased from the Aldrich Chemical Company and used as received. The examples described in the
- 10 patent were named using the ACD/Name Program (version 4.01, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada). The ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz, respectively (GE QE Plus) or at 400 and 100 MHz, respectively (Bruker Avance) in CDCl_3 as solvent with tetramethylsilane as the internal standard unless otherwise noted. Chemical shifts
- 15 (δ) are expressed in ppm, coupling constants (J) are expressed in Hz, and splitting patterns are described as follows: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; quintet; sextet; septet; br = broad; m = multiplet; dd = doublet of doublets; ddd = double of doublets of doublets; dt = doublet of triplets; td = triplet of doublets; dm = doublet of multiplets. Elemental analyses were performed by Robertson Microlit
- 20 Laboratories, Inc. Unless otherwise noted, mass spectra were obtained using electrospray ionization (ESMS, Micromass Platform II or Quattro Micro) and $(\text{M} + \text{H})^+$ or $(\text{M} - \text{H})^-$ is reported. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on glass plates pre-coated with silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm, EM Separations Tech.). Preparative TLC was carried out on glass sheets pre-coated with silica gel GF (2
- 25 mm, Analtech). Flash column chromatography was performed on Merck silica gel 60 (230–400 mesh). Melting points (mp) were determined in open capillary tubes on a Mel-Temp apparatus and are uncorrected. Microwave experiments were carried out using a Biotage Emyra Optimizer™ or Smithcreator. Bond elute cartridge: Isolute silica solid phase extraction cartridge with allanol groups on the surface of the silica
- 30 particle is supplied by Argonaut Technologies.

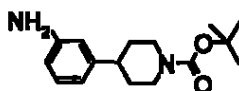


TERT-BUTYL 4-((TRIFLUOROMETHYL)SULFONYLOXY)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINE CARBOXYLATE: *n*-Butyl lithium (17.6 mL, 44.2 mmol, 2.5 M in hexanes)

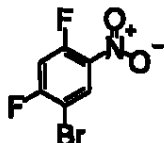
was added to a solution of diisopropylamine (96.2 mL, 44.2 mmol) in anhydrous THF (40.0 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 20 minutes. The reaction mixture was cooled to -78 °C and *tert*-butyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (Aldrich Chemical Company, 7.97 g, 40.0 mmol) in THF (40.0 mL) was added dropwise to the reaction mixture, which was then stirred for 30 minutes. Ti_2NPh (42.0 mmol, 15.0 g) in THF (40.0 mL) was added dropwise to the reaction mixture and the reaction mixture was stirred at 0 °C overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, redissolved in hexanes:EtOAc (9:1), passed through a plug of alumina and the alumina plug was washed with hexanes:EtOAc (9:1). The combined extracts were concentrated *in vacuo* to yield the desired product (16.5 g) which was contaminated with some starting material Ti_2NPh : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (s, 1H), 4.05 (dm, 2H, $J = 3.0$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.45 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).



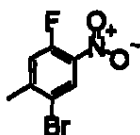
15 TERT-BUTYL 4-(3-AMINOPHENYL)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINE CARBOXYLATE: A degassed mixture of 2.0 M aqueous Na_2CO_3 solution (4.20 mL), *tert*-butyl 4-[(trifluoromethyl) sulfonyl]oxy-3,6-dihydro-1(2H)-pyridine carboxylate (0.500 g, 1.51 mmol), 3-aminophenylboronic acid hemisulfate (0.393 g, 2.11 mmol), lithium chloride (0.191 g, 4.50 mmol) and tetrakis-triphenylphosphine palladium (0.080 g, 0.075 mmol) in dimethoxyethane (5.00 mL) was heated at reflux temperature for 3 hours under Argon. The organic layer of the cooled reaction mixture was separated and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic solutions were dried and concentrated *in vacuo*. The crude product was chromatographed (silica, hexanes:EtOAc: dichloromethane 6:1:1 with 1% isopropylamine) to give the desired product (0.330 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (t, 1H, $J = 7.60$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.69 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.59 (dd, 1H, $J = 2.2, 8.0$ Hz), 6.01 (br, 1H), 4.10 – 4.01 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.52 – 2.46 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ESMS *m/z*: 275.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. Anal. Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70.04; H, 8.08; N, 10.21. Found: C, 69.78; H, 7.80; N, 9.92.



TERT-BUTYL 4-[3-(AMIN)PHENYL]-1-PIPERIDINECARBOXYLATE: A mixture of *tert*-butyl 4-(3-aminophenyl)-3,8-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (3.10 g, 11.3 mmol) and 10% Pd/C (1.00 g) in ethanol (100 mL) was hydrogenated at room temperature using the balloon method for 2 days. The reaction mixture was filtered through Celite and washed with ethanol. The combined ethanol extracts were concentrated *in vacuo* and the residue was chromatographed on silica (dichloromethane: methanol:isopropylamine 95:5:1) to give the desired product (2.83 g, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.60–6.59 (m, 2H), 4.27–4.18 (m, 2H), 3.62–3.58 (m, 2H), 2.80–2.72 (m, 2H), 2.62–2.59 (m, 1H), 1.89–1.52 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); ESMS *m/e*: 277.2 (M + H)⁺.

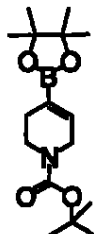


1-BROMO-2,4-DIFLUORO-5-NITROBENZENE: To a 0 °C mixture of 1-bromo-2,4-difluorobenzene (20.0 g; 11.7 mL; 0.100 mol) and H₂SO₄ (78.8 mL) was added HNO₃ (68.0 mL) over 45 min at such a rate that the internal temperature was < 7°C. The resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C, poured into ice water (400 mL), stirred vigorously for 2-3 min and extracted with CH₂Cl₂ (400 mL). The CH₂Cl₂ extract was washed with brine (1 X 500 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give the product as a yellow oil (23.5 g, 95%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (ddd, J = 0.3, 7.8, 9.9 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

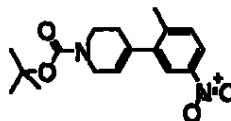


2-BROMO-5-FLUORO-4-NITRO TOLUENE: To a refluxing mixture of nitronium tetrafluoroborate (11.6 g; 87.0 mmol) and CH₂Cl₂ (80.0 mL) was added 2-bromo-5-fluoro toluene (15.0 g, 10.0 mL, 79.0 mmol) over 5 minutes. The mixture was stirred at reflux for 4.5 h, cooled and poured into ice water (150 mL). The aqueous portion was extracted with CH₂Cl₂ (1 X 150 mL). The combined CH₂Cl₂ extracts were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give 18.3 g of a crude product that was treated with hexane and evaporated until the appearance of crystals. The mixture was cooled to -70 °C and the hexane was

decanted away from the resulting solid. Residual hexane was removed by evaporation to give 9.77 g of the product as a semi-solid (53%). The mother liquors were evaporated and purified by column chromatography (silica gel, 2% EtOAc in hexane). Evaporation of the appropriate fractions gave 1.0 g of the product (59% in total). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.48 (s, 3H), 7.20 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

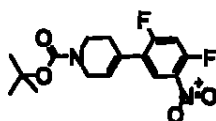


tert-BUTYL 4-(4,4,5,5-TETRAMETHYL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-YL)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINECARBOXYLATE: To a 50-mL RB-flask, charged with bis(pinacolato)diboron (422 mg, 1.66 mmol), KOAc (444 mg, 4.53 mmol), PdCl₂dppf (37.0 mg, 3.00 mol%) and dppf (25.0 mg, 3.00 mol%) was added a solution of *tert*-butyl 4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (500 mg, 1.51 mmol) in 1,4-dioxane (10.0 mL) at room temperature under argon. The mixture was heated at 80 °C overnight. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through Celite and the Celite was washed with EtOAc (3 x 20 mL). The filtrates were concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in EtOAc and washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (1:9 EtOAc:hexane) to give *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (355 mg, 76%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60-8.34 (br, 1H), 4.06-3.86 (br, 2H), 3.55-3.34 (br, 2H), 2.35-2.09 (br, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (s, 12H); ESMS *m/e*: 310.4 (M + H)⁺.

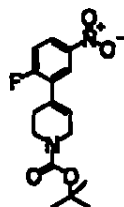


tert-BUTYL 4-(5-NITRO-2-METHYLPHENYL)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINE CARBOXYLATE: To a solution of 2-bromo-1-methyl-4-nitrobenzene (14.0 g, 64.8 mmol) and DMF (400 mL) was added *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (20.0 g; 64.8 mmol),

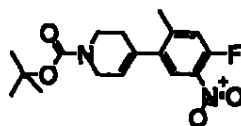
K_2CO_3 (27.0 g; 194 mmol) and $PdCl_2dppfCH_2Cl_2$ (3.20 g; 3.90 mmol; 6 mol % catalyst loading). The resulting mixture was heated at 80 °C under nitrogen for 6 h, cooled to room temperature, allowed to stand for 18 h then cooled to 4 °C. Water (400 mL) was added over 10 min at such a rate that the temperature was < 35 °C. EtOAc (400 mL) was added, the mixture was stirred for 15 min and the EtOAc layer was removed. This extraction procedure was repeated with EtOAc (2 X 400 mL). The organic extracts were combined, washed with water (800 mL) and saturated aqueous NaCl (320 mL), filtered through a pad of Celite®, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give a dark residue which was purified by column chromatography (silica gel, 70:30 hexane/EtOAc). Evaporation of the appropriate fractions gave 22.0 g of the product as a solid, which was used in the next step. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (s, 9H), 2.30-2.39 (m, 5H), 3.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 5.60-5.66 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H).



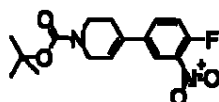
TERT-BUTYL 4-(5-NITRO-2,4-DIFLUOROPHENYL)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINE CARBOXYLATE: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (s, 9H), 2.44-2.52 (m, 2H), 3.63 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.07-4.12 (m, 2H), 6.01-6.07 (m, 1H), 7.02 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H).



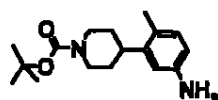
TERT-BUTYL 4-(5-NITRO-2-FLUOROPHENYL)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINE CARBOXYLATE: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (s, 9H), 2.48-2.55 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.08-4.13 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 9.9 Hz, 1H), 8.09-8.20 (m, 2H).



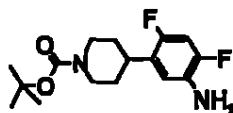
TERT-BUTYL 4-(5-NITRO-4-FLUORO-2-METHYLPHENYL)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINE CARBOXYLATE: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.57-2.74 (m, 5H), 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).



TERT-BUTYL 4-(3-NITRO-4-FLUOROPHENYL)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINE CARBOXYLATE: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.48-2.56 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 6.10-6.16 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H (obscured by solvent)), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.03 (dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz, 1H).

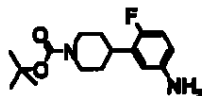


TERT-BUTYL 4-(5-AMINO-2-METHYLPHENYL)-1-PIPERIDINECARBOXYLATE: A mixture of *tert*-butyl 4-(5-nitro-2-methylphenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (22.0 g), ethanol (absolute, 300 mL) and 10% Pd-C (2.00 g) was held at 55-60 psi under a hydrogen atmosphere for 66 h. The mixture was filtered and concentrated to give a crude green oil (55% conversion by ^1H NMR). To the solution of the oil and ethanol (300 mL) was added 10% Pd-C (2.00 g) and the resulting mixture was held at 55-60 psi under a hydrogen atmosphere for 20 h 15 min. The mixture was filtered through Celite® and the cake was washed with ethanol (200 mL) and EtOAc (100 mL). The filtrate was concentrated, diluted with EtOAc (500 mL), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give 18.4 g of an oil which was dissolved in EtOAc (10 mL) and hexanes (350 mL) and allowed to stand at 5°C for 18 h. The resulting mixture was filtered to give 13.4 g of the product as a solid (71% yield over 2 steps). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 1.50-1.63 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.51-2.66 (m, 3H), 3.53 (bs, 2H), 4.18-4.30 (m, 2H), 6.47 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

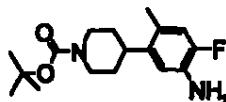
**TERT-BUTYL****4-(5-AMINO-2,4-DIFLUOROPHENYL)-1-**

PIPERIDINECARBOXYLATE: A mixture of *tert*-butyl 4-(5-nitro-2,4-difluorophenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (128.0 g, 53.0 mmol), ethanol (720 mL) and

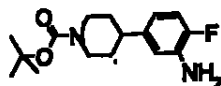
- 5 10% Pd-C (50% water by weight, 3.20 g) was held at 60 psi under a hydrogen atmosphere for 16 h. The mixture was filtered through a pad of Celite® and the Celite® pad was washed with ethanol (4 X 25 mL). The filtrate was concentrated to give 17.0 g of thick oil that was further dried under high vacuum for several hours. Hexanes (125 mL) were added and the mixture was cooled to 5°C for 30 min with
- 10 vigorous stirring. The resulting solid was collected by filtration and the solid cake was washed with the mother liquors then with cold hexanes (50 mL) and dried to give 15.5 g of the product as beige solid (94% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.49-1.63 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 3H), 3.30-3.80 (br s, 2H), 4.14-4.30 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 7.5, 9.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 9.9 Hz, 1H); ¹⁹F
- 15 NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -134.55, -134.52, -134.48, -129.51 (t, J = 8.5 Hz).

**TERT-BUTYL 4-(5-AMINO-2-FLUOROPHENYL)-1-PIPERIDINECARBOXYLATE:**

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.73-2.98 (m, 3H), 3.51 (br s, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 6.44-6.51 (m, 2H), 6.76-6.85
- 20 (m, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -133.11, -133.09, -133.07, -133.05, -133.04.

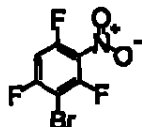
**TERT-BUTYL****4-(5-AMINO-4-FLUORO-2-METHYLPHENYL)-1-**

- PIPERIDINECARBOXYLATE:** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43-1.60 (m, 11H), 1.69 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.67-2.86 (m, 3H), 3.52-3.86 (br s, 2H), 4.16-4.32 (m, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -139.28, -139.24, -139.23, -139.20.
- 25

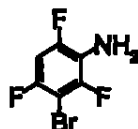


TERT-BUTYL 4-(5-AMINO-4-FLUOROPHENYL)-1-PIPERIDINECARBOXYLATE:

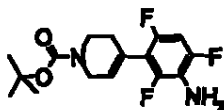
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 4.16-4.28 (m, 2H), 6.47-6.53 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 10.8 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -139.01 to -139.10.



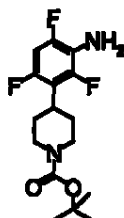
1-BROMO-3-NITRO-2,4,6-TRIFLUOROBENZENE: To a cooled (1.3 °C) mixture of 1-bromo-2,4,6-trifluorobenzene (30.0 g; 142 mmol) and H₂SO₄ (115 mL) was added HNO₃ (68%; 102 mL) over 1 h 25 min at such a rate that the internal temperature was < 8 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h 50 min at 0 °C (temperature at 1 h 50 min = 4.6 °C), poured onto ice (1200 mL) and water (650 mL), stirred vigorously for 30 min and extracted with CH₂Cl₂ (3 X 600 mL). The CH₂Cl₂ extracts were combined, washed with water (2 X 600 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give the product as a clear yellow oil (35.0 g, 99% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (ddd, J = 2.4, 7.8, 9.3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -118.20 to -116.10, -107.73 to -107.71, -93.80 to -93.70.



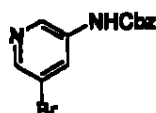
3-AMINO-1-BROMO-2,4,6-TRIFLUOROBENZENE: A mixture of 1-bromo-3-nitro-2,4,6-trifluorobenzene (15.1 g; 59.0 mmol), ethanol (590 mL), cyclohexane (177 mL) and Pd(OH)₂ (5.90 g) were heated at 80-85°C (external temperature) under nitrogen for 2 h 5 min (T_{internal} = 70 °C). The mixture was cooled to 30°C, filtered through a pad of Celite® and washed with EtOAc (200 mL) and ethanol (200 mL). The yellow filtrate was concentrated and dried under high vacuum at 60 °C to give 11 g of the product as a solid (83% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.60-3.80 (br s, 2H), 6.76 (ddd, J = 2.4, 8.4, 10.2 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -120.44 to -120.49, -131.20 to -131.28, -124.72 to -124.78.



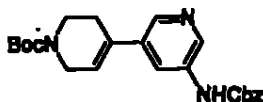
TERT-BUTYL 4-(3-AMINO-2,4,6-TRIFLUOROPHENYL)-3,6-DIHYDRO-1(2H)-PYRIDINECARBOXYLATE: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 2.33-2.41 (m, 2H), 3.61 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 5.74-5.81 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J =$
5 2.4, 9.6, 10.5 Hz, 1H).



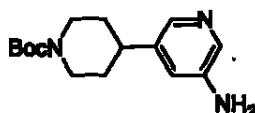
TERT-BUTYL 4-(3-AMINO-2,4,6-TRIFLUOROPHENYL)-1-PIPERIDINECARBOXYLATE: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.88-2.08 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H),
10 4.15-4.32 (m, 2H), 6.54-6.67 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3) δ -133.53 to -133.52, -127.48 (d, $J = 10.7$ Hz).



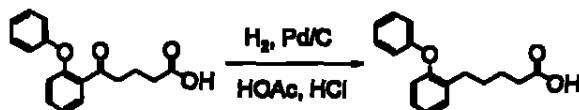
BENZYL 5-BROMO-3-PYRIDINYL CARBAMATE: To a suspension of 5-bromonicotinic acid (20.0 g, 99.0 mmol) in toluene (200 mL) was added diphenylphosphoryl azide (25.6 mL, 118.8 mmol) and Et_3N (16.6 mL, 118.8 mmol). After stirring at room temperature for 30 min, benzyl alcohol (15.4 mL, 148.5 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h then refluxed overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was washed with
20 H_2O , NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography (15-50% EtOAc /Hexane) provided 22.2 g (72.5 mmol, 73 %) of benzyl 5-bromo-3-pyridinylcarbamate: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39-8.32 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 7.45-7.32 (m, 5 H), 6.94 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H); ESMS m/e : 307.0 ($M + \text{H}$) $^+$.



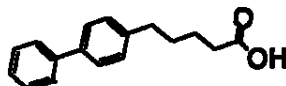
TERT-BUTYL 4-[5-[(PHENYLMETHOXY)CARBONYLAMINO]-3-PYRIDYL]-1,2,5,6-TETRAHYDROPYRIDINECARBOXYLATE: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.30 (m, 2 H), 8.10-7.97 (m, 1 H), 7.47-7.31 (m, 5 H), 7.14 (s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.16-4.03 (m, 2 H), 3.71-3.57 (m, 2 H), 2.57-2.42 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H); ESMS m/e: 410.2 (M + H)⁺.



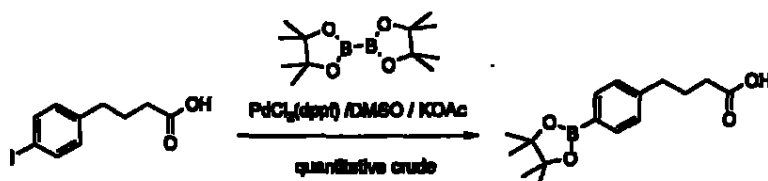
TERT-BUTYL 4-(5-AMINO-3-PYRIDINYL-1-PIPERIDINECARBOXYLATE: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.95 (m, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.39-4.09 (br, 2 H), 3.90-3.50 (br, 2 H), 2.88-2.68 (m, 2 H), 2.67-2.52 (m, 1 H), 1.88-1.71 (m, 2 H), 1.68-1.49 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H); ESMS m/e: 278.3 (M + H)⁺.



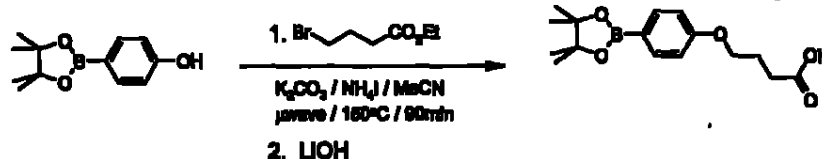
5-(2-phenoxyphenyl)-valeric acid: To a solution of 5-(2-phenoxyphenyl)-5-oxo-valeric acid (Riecke Metals, Inc.) (500 mg, 1.8 mmol) in acetic acid (4 mL) at room temperature was added Pd/C (10%, 50 mg) and 0.2 mL of HCl (conc.). The resulting mixture was then hydrogenated (room temperature, 100 psi, overnight). The reaction mixture was filtered through celite and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was exposed to high vacuum overnight to remove the trace amounts of acetic acid. The crude product was used in the next step without any further purification (500 mg, 1.8 mmol, quantitative yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.21 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.96-6.83 (m, 3H), 2.65 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.34 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.73-1.59 (m, 4H); ESI-MS m/e: 269.4 (M - H)⁻.



5-(4-biphenyl)valeric acid: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.06 (m, 9H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 4H).

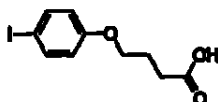


4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butanoic acid: 4-(4-iodophenyl)butanoic acid (40.0 mg, 0.130 mmol), 4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl(1,3,2-dioxaborolan-2-yl))-1,3,2-dioxaborolane (bis(pinacolato)diboron) (33.3 mg, 0.150 mmol), potassium acetate (54.1 mg, 0.550 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium (5.60 mg, 5 mol%) in dimethylsulphoxide (1.50 mL) was heated at 100 °C for 18 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to leave a dark oil. The residue was diluted with EtOAc, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to leave the crude acid (38.0 mg, 95%). ESMS *m/e*: 291.2 (M - H)⁻.

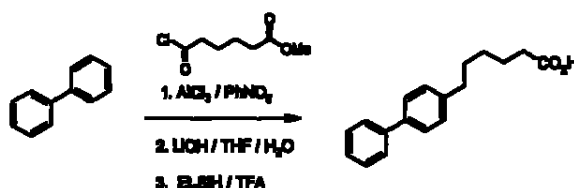


4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butanoic acid: A mixture of 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, (2.00 g, 10.0 mmol), ethyl 4-bromobutanoate, (2.00 mL, 14.9 mmol), K_2CO_3 (2.40 g, 17.0 mmol), NH_4I (1.00 g, 7.00 mmol) and acetonitrile (14 mL) was heated at 140 °C for a combined total of 90 min with periodic monitoring. The reaction mixture was partitioned between water (100 mL) and diethyl ether (50 mL), separated and washed with diethyl ether (50 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, then concentrated *in vacuo* to leave a yellow oil. The crude product was purified on a bond elute cartridge (70 g, performed twice) eluting with pentane followed by pentane:diethyl ether, 4:1 then 1:1 to give ethyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butanoate as a colorless oil, (1.17 g, 35%). ¹H NMR (CDCl_3), δ 7.73 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). Ethyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butanoate (1.17 g, 3.50 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and lithium hydroxide (1M, 10 mL) was added. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h, then acidified with

hydrochloric acid (1M, 25.0 mL). The aqueous mixture was extracted with EtOAc (3x20 mL) and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to leave 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butanoic acid as a white solid (0.906 g, 96%). ¹H NMR (CDCl₃), δ 7.65 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.48 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

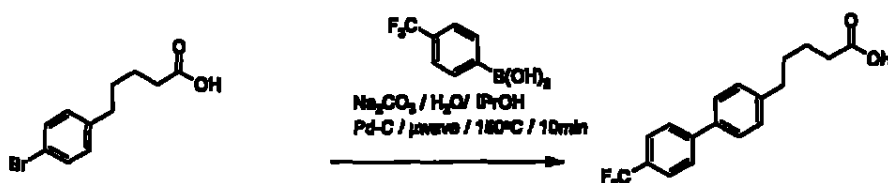


4-(4-iodophenoxy)butyric acid was also prepared from 4-iodophenol and ethyl 4-bromobutanoate by the same methodology used to prepare 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butanoic acid. ¹H NMR (CD₃OD), δ 7.54 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.47 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H).

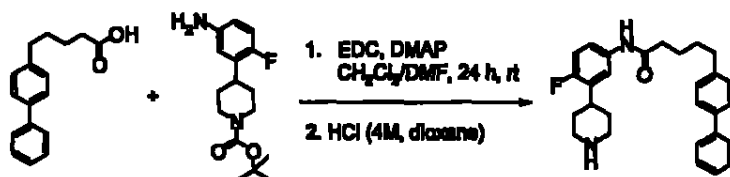


6-(4-phenylphenyl)hexanoic acid: Methyl 5-(chlorocarbonyl)pentanoate (2.00 g, 11.2 mmol) was added to a cooled (~5 °C) solution of phenylbenzene (biphenyl) (0.580 g, 3.73 mmol) in nitrobenzene (15 mL). Aluminium trichloride (2.99 g, 22.4 mmol) was added portionwise to the reaction mixture, stirring was continued for 16 h at ambient temperature, and then the mixture was poured on to crushed ice (50 mL). The reaction mixture was allowed to stand for 1 h, the biphasic mixture separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with hydrochloric acid (2x, 0.1 M), then sodium carbonate solution (2x, 5%) and dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to leave a pale tan solid. The crude product was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL) and lithium hydroxide (0.82 M, 5 mL) was added and the mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the aqueous residue was extracted with dichloromethane then EtOAc, then acidified with hydrochloric acid (0.1 M). The aqueous phase was further extracted with EtOAc (3x), the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give 6-oxo-6-(4-phenylphenyl)hexanoic acid as a cream colored solid (0.220 g,

21%). ESMS m/e : 283.2 (M-H)⁻; ¹H NMR (CDCl₃), δ 8.03 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 3.04 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.77 (m, 2H). 6-Oxo-6-(4-phenylphenyl)hexanoic acid (0.220 g, 0.780 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (5 mL) and triethylsilane (0.310 mL, 1.25 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was heated at 55 °C, under nitrogen for 72 h, then cooled to ambient temperature and concentrated *in vacuo* to leave an oily solid. The crude product was partitioned between saturated sodium bicarbonate solution and diethyl ether. The aqueous layer was acidified with hydrochloric acid, extracted with diethyl ether (3x10 mL), the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to leave 6-(4-phenylphenyl)hexanoic acid as a pale tan solid (105 mg, 50%). ESMS m/e : 267.0 (M-H)⁻; ¹H NMR (CDCl₃), δ 7.58 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).

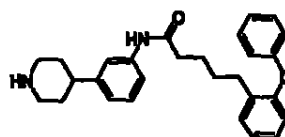


5-(4-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)phenyl)pentanoic acid: A mixture of 5-(4-bromophenyl)pentanoic acid (300 mg, 1.17 mmol), 4-(trifluoromethyl)benzeneboronic acid (243 mg, 1.28 mmol), sodium carbonate (154 mg, 1.41 mmol), water (1.55 mL) and isopropanol (0.220 mL) was heated at 150 °C for 10 min. The reaction mixture was partitioned between water and EtOAc, the organic phase was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give 5-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl)pentanoic acid as a solid (120 mg, 32%). ESMS m/e : 321.3 (M-H)⁻; ¹H NMR (CDCl₃), δ 7.67 (s, 4H), 7.51 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.72 (m, 4H).

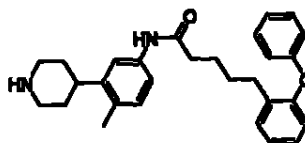


***N*-(4-fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide:** 5-(4-biphenyl)valeric acid (0.20 mmol, 50 mg), EDC (100 mg, 0.52 mmol), DMAP (15 mg, 0.12 mmol) in 2 mL of CH₂Cl₂/DMF (10:1) were stirred for 15 minutes followed by addition of *tert*-butyl 4-(5-amino-2-fluorophenyl)-1-piperidinecarboxylate (0.17 mmol, 50 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was applied directly to a preparative TLC (without any workup) (silica gel, 1:1 hexane/EtOAc) to afford the *tert*-butyl 4-{2-fluoro-5-[5-(4-phenylphenyl)pentanoylamino]phenyl}piperidinecarboxylate. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.55 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.33-4.13 (br, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.85-1.04 (m, 9H); ESI-MS m/e: 529.5 (M - H)⁻. The *tert*-butyl 4-{2-fluoro-5-[5-(4-phenylphenyl)pentanoylamino]phenyl}piperidinecarboxylate from the previous step was treated with 4 M HCl in dioxane (1 mL) at room temperature for 2 h. Removal of solvent *in vacuo* and purification on a silica TLC (silica gel, 2M NH₃/MeOH :EtOAc, 1:4) (11.6 mg, 15% in two steps) afforded *N*-(4-fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.88 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 4H); ESI-MS m/e: 431.3 (M + H)⁺.

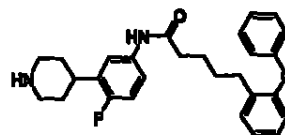
The following compounds were prepared analogously:



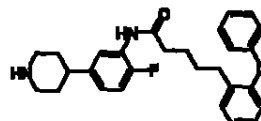
- 5 **5-(2-phenoxyphenyl)-N-(3-(4-piperidyl)phenyl)pentanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 429.4 ($M + H$)⁺.



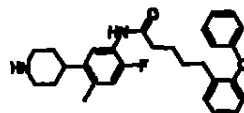
N-(4-Methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(2-phenoxyphenyl)pentanamide: Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 443.4 ($M + H$)⁺.



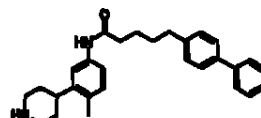
- 10 **N-(4-Fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(2-phenoxyphenyl)pentanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 447.3 ($M + H$)⁺.



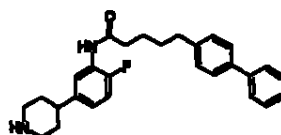
N-(2-Fluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-(2-phenoxyphenyl)pentanamide: Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 447.3 ($M + H$)⁺.



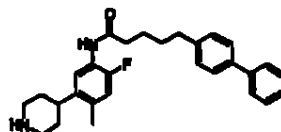
- 15 **N-(2-Fluoro-4-methyl-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-(2-phenoxyphenyl)pentanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 461.3 ($M + H$)⁺.



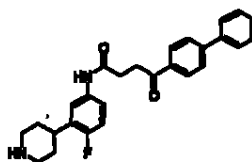
- 20 **N-(4-Methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 427.3 ($M + H$)⁺.



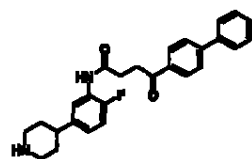
***N*-(2-Fluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 431.3 ($M + H$)⁺.



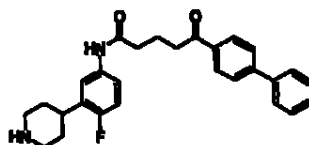
- 5 ***N*-(2-Fluoro-4-methyl-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 445.3 ($M + H$)⁺.



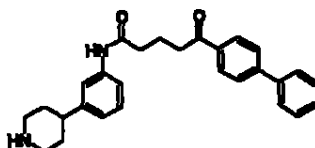
- 10 ***N*-(4-fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 431.3 ($M + H$)⁺.



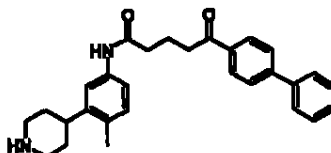
- 15 ***N*-(2-fluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 431.3 ($M + H$)⁺.



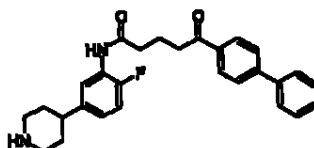
***N*-(4-fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-oxo-5-(4-phenylphenyl)pentanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 445.3 ($M + H$)⁺.



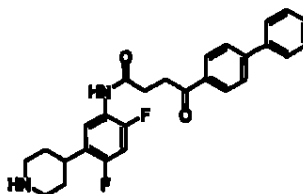
5-oxo-5-(4-phenylphenyl)-N-(3-(4-piperidyl)phenyl)pentanamide: Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 427.3 ($M + H$)⁺.



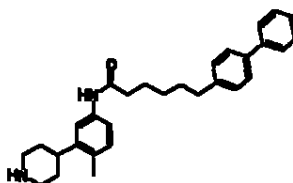
- 5 **N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-oxo-5-(4-phenylphenyl)pentanamide:**
Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 441.3 ($M + H$)⁺.



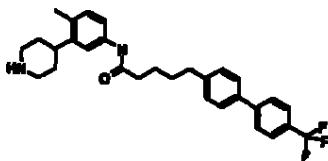
- 10 **N-(2-fluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-oxo-5-(4-phenylphenyl)pentanamide:**
Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 445.2 ($M + H$)⁺.



- 15 **N-(2,4-difluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butanamide:**
Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 449.2 ($M + H$)⁺.

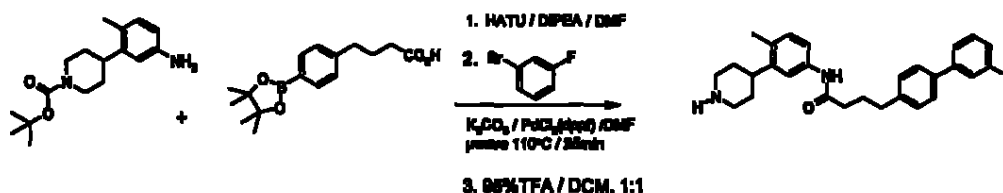


- 20 **N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-6-(4-phenylphenyl)hexanamide** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9. ESI-MS m/e : 441.3 ($M + H$)⁺.



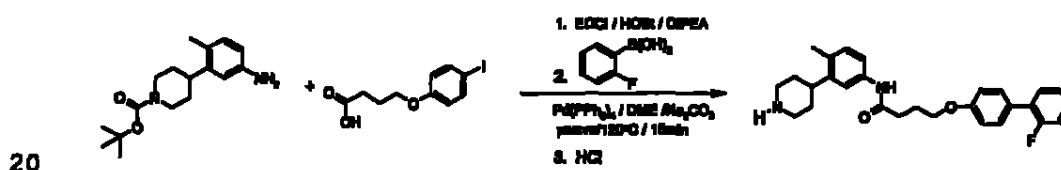
***N*-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]}**

- 5 **phenyl}pentanamide:** Prepared according to the procedures outlined in Scheme 9.
ESI-MS *m/e*: 495.1 (*M* + *H*)⁺.



- 10 **4-[4-(3-fluorophenyl)phenyl]-*N*-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)butanamide:** A mixture of *tert*-butyl 4-(3-amino-6-methylphenyl)piperidinecarboxylate (39.8 mg, 0.130 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]butanoic acid, (38.0 mg, 0.130 mmol), [dimethylamino-([1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)-methylene]-dimethyl-ammonium hexafluoro phosphate (HATU, 54.3 mg, 0.140
- 15 mmol) and diisopropylethylamine (68.0 μ L, 0.390 mmol) in dimethylformamide (2 mL) was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with sodium bicarbonate (saturated, 10 mL) and water (2x10 mL) then dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a gum. Purification on silica gel (silica gel 60, 40
- 20 mL) eluting with cyclohexane:EtOAc, 8:1, then 4:1 gave *tert*-butyl 4-(2-methyl-5-[4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl(1,3,2-dioxaborolan-2-yl))phenyl]butanoylamino]phenyl)piperidinecarboxylate as a yellow oil (39.0 mg, 53%). ESI-MS *m/e*: 563.3 (*M*+*H*)⁺. A degassed solution of *tert*-butyl 4-(2-methyl-5-[4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl(1,3,2-dioxaborolan-2-yl))phenyl]butanoylamino]phenyl)piperidine
- 25 carboxylate (19.0 mg, 0.033 mmol) in dimethylformamide (0.8 mL), was added to a mixture of 3-fluorobromobenzene (6.55 mg, 0.370 mmol), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocenedichloropalladium (3.30 mg, 8 mol%) and cesium carbonate solution, (2M, 50 μ L) and the resulting mixture was heated in the

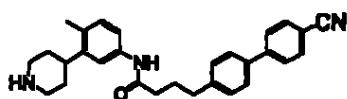
microwave at 110 °C for 25 min. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, then partitioned between water (20 mL) and EtOAc (2x10 mL). The organic phase was separated, washed with water (2x20 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to leave a gum. Purification of the crude product on silica gel (silica gel 60, 20 mL) eluting with cyclohexane:EtOAc, 85:15 then 4:1 gave tert-butyl 4-(5-{4-[4-(3-fluorophenyl)phenyl]butanoylamino}-2-methylphenyl)piperidine carboxylate (13.0 mg, 73%). ESI-MS *m/e*: 431.3 ($M-C_5H_9O_2+H$)⁺. The resulting tert-butyl 4-(5-{4-[4-(3-fluorophenyl)phenyl]butanoylamino}-2-methylphenyl)piperidine carboxylate was dissolved in dichloromethane (0.8 mL) and trifluoroacetic acid (95%, 0.8 mL) was added and reaction mixture was stirred for 2 h, then concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in acetonitrile (1 mL), hydrochloric acid (1M, 1 mL) was added, and the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give 4-[4-(3-fluorophenyl)phenyl]-N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl) butanamide hydrochloride as a white solid (11.2 mg, 98%). ESMS *m/e*: 431.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.40 (m, 2H) 7.30 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.49 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.17 (td, J=12.7, 2.8 Hz, 2H), 3.11 (tt, J=12.0, 3.5 Hz, 1H), 2.75 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (quartet, J=7.5 Hz, 2H), 1.83 (m, 4H).



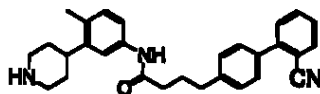
4-[4-(2-fluorophenyl)phenoxy]-N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)butanamide: A mixture of tert-butyl 4-(3-amino-6-methylphenyl)piperidinecarboxylate (436 mg, 1.50 mmol), 4-(4-iodophenoxy)butanoic acid (460 mg, 1.50 mmol) 1-[3-dimethylaminopropyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (370 mg, 1.90 mmol), and HOBT (320 mg, 2.30 mmol) in dimethylformamide (10 mL) was stirred at ambient temperature for 2 h. The reaction mixture was partitioned between water (80 mL) and diethylether (3x20 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to leave a yellow oil. Purification of the crude product on an SPE cartridge (5 g) eluting with pentane followed by pentane:diethylether, 1:1, then 1:4 then 100% diethylether gave tert-butyl 4-[5-[4-(4-iodophenoxy)butanoylamino]-2-methylphenyl]piperidinecarboxylate as a cream colored foam (514 mg, 59%). ESMS

m/e: 579.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.54 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H), 4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.73 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). *tert*-Butyl
 5 4-[5-[4-(4-iodophenoxy)butanoylamino]-2-methylphenyl]piperidinecarboxylate and 2-fluorobenzeneboronic acid (35 mg, 0.250 mmol), tetrakis triphenylphosphine palladium (0) (12.0 mg, 10 mol%), aqueous sodium carbonate (2 M, 1 mL) and dimethoxyethane (2 mL) was heated in the microwave at 120 °C for 15 min. The reaction mixture was diluted with water (2 mL), extracted with ethyl acetate (3x 0.5
 10 mL) and the combined organic phases were blown down using nitrogen. The resulting gum was purified on an SPE cartridge (5 g) eluting with cyclohexane:ethyl acetate, 9:1 then 3:2 to give the *tert*-butyl 4-[5-[4-[4-(2-fluorophenyl)phenoxy]butanoylamino]-2-methylphenyl]piperidinecarboxylate (80.0 mg, quantitative). ESMS m/e: 447.3 (M-C₈H₈O₂+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.40 (1H, td, J=7.7, 1.9 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.28 (1H, m), 7.24 (2H, m),
 15 7.18 (1H, td, J=7.7, 1.2 Hz), 7.13 (1H, ddd, J=10.8, 8.1, 1.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.97 (2H, m), 4.26 (2H, broad s), 4.11 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.80 (3H, m), 2.59 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.30 (3H, s), 2.24 (2H, m), 1.73 (2H, broad d, J=12.3 Hz), 1.60 (2H, qd, J=12.3, 3.8 Hz), 1.48 (9H, s). The amide was dissolved in dichloromethane (1 mL)
 20 and trifluoroacetic acid (1 mL) was added. The resulting solution was orbitally shaken for 1h, then blown down using nitrogen to leave an oil. Purification on an amino SPE cartridge (2 g) eluting with diethylether, followed by ethyl acetate, then 10% methanol in ethyl acetate gave 4-[4-(2-fluorophenyl)phenoxy]-N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)butanamide. This was dissolved in methanol (2 mL) and
 25 hydrochloric acid (1M, 3 mL) was added and the resulting mixture was concentrated *in vacuo* and triturated with diethylether to give 4-[4-(2-fluorophenyl)phenoxy]-N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)butanamide. ESMS m/e: 447.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-D₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.92 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 8.68 (br q, J = 10.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 7.49 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz,
 30 1H), 7.04 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (4H, under water peak), 3.02 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (quintet, 2H), 1.81 (m, 4H).

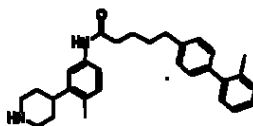
The following compounds were prepared analogously:



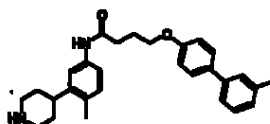
- 5 **4-[4-(4-cyanophenyl)phenyl]-N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)butanamide:**
Prepared according to the procedures outlined in Scheme 11. ESI-MS m/e: 438.0 (M + H)⁺.



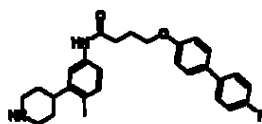
- 10 **4-[4-(2-cyanophenyl)phenyl]-N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)butanamide:**
Prepared according to the procedure outlined in Scheme 11. ESI-MS m/e: 438.0 (M+H)⁺.



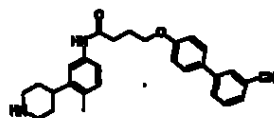
- 15 **N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-[4-(2-methylphenyl)phenyl]pentanamide:**
Prepared according to the procedures outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 441.3 (M+H)⁺.



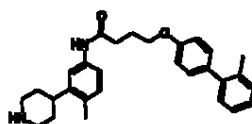
- N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-4-[4-(3-methylphenyl)phenoxy]butanamide:**
Prepared according to the procedures outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 443.1 (M+H)⁺.



- 20 **4-[4-(4-fluorophenyl)phenoxy]-N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)butanamide:**
Prepared according to the procedure outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 447.2 (M+H)⁺.

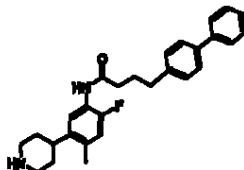


- 25 **4-[4-(3-cyanophenyl)phenoxy]-N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)butanamide:**
Prepared according to the procedure outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 454.2 (M+H)⁺.



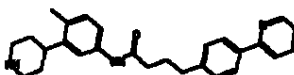
N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-4-[4-(2-methylphenyl)phenoxy]butanamide:

Prepared according to the procedures outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 443.2 (M+H)⁺.



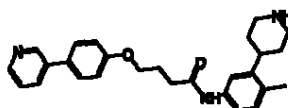
5 **N-(2-fluoro-4-methyl-5-(4-piperidyl)phenyl)-4-(4-phenylphenyl)butanamide:**

Prepared according to the procedures outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 431.3 (M+H)⁺.



N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-4-(4-(2-pyridyl)phenyl)butanamide: Prepared

10 according to the procedures outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 414.2 (M+H)⁺.



N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-4-(4-(3-pyridyl)phenoxy)butanamide:

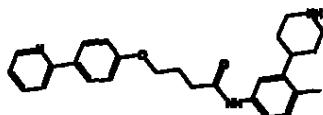
Prepared according to the procedures outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 430.3 (M+H)⁺.



15

N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-(4-pyridyl)phenyl)pentanamide:

Prepared according to the procedures outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 428.3 (M+H)⁺.



20

N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-4-(4-(2-pyridyl)phenoxy)butanamide:

Prepared according to the procedures outlined in Scheme 11. ESMS m/e: 430.1 (M+H)⁺.

III. Oral Compositions

As a specific embodiment of an oral composition of a compound of this invention, 100 mg of one of the compounds described herein is formulated with sufficient finely divided lactose to provide a total amount of 580 to 590 mg to fill a size 0 hard gel capsule.

IV. Pharmacological Evaluation of Compounds at Cloned rat MCH1 Receptor

The pharmacological properties of the compounds of the present invention were evaluated at the cloned rat MCH1 receptor using the protocols described below.

Host Cells

A broad variety of host cells can be used to study heterologously expressed proteins. These cells include, but are not restricted to, assorted mammalian lines such as: Cos-7, CHO, LM(tk-), HEK293 and Peak rapid 293; insect cell lines such as Sf9 and Sf21; amphibian cells such as xenopus oocytes; and others. COS 7 cells are grown on 150 mm plates in DMEM with supplements (Dulbecco's Modified Eagle Medium with 10% bovine calf serum, 4 mM glutamine, 100 units/ml penicillin/100 Fg/ml streptomycin) at 37°C, 5% CO₂. Stock plates of COS-7 cells are trypsinized and split 1:8 every 3-4 days. Human embryonic kidney 293 cells are grown on 150 mm plates in DMEM with supplements (10% bovine calf serum, 4 mM glutamine, 100 units/ml penicillin/100 Fg/ml streptomycin) at 37°C, 5% CO₂. Stock plates of 293 cells are trypsinized and split 1:8 every 3-4 days.

Human embryonic kidney Peak rapid 293 (Peak293) cells are grown on 150 mm plates in DMEM with supplements (10% fetal bovine serum, 10% L-glutamine, 50 Fg/ml gentamycin) at 37°C, 5% CO₂. Stock plates of Peak rapid 293 cells are trypsinized and split 1:12 every 3-4 days. Mouse fibroblast LM(tk-) cells are grown on 150 mm plates in DMEM with supplements (Dulbecco's Modified Eagle Medium with 10% bovine calf serum, 4 mM glutamine, 100 units/ml penicillin/100 Fg/ml streptomycin) at 37°C, 5% CO₂. Stock plates of LM(tk-) cells are trypsinized and split 1:10 every 3-4 days. Chinese hamster ovary (CHO) cells were grown on 150 mm plates in HAM's F-12 medium with supplements (10% bovine calf serum, 4 mM L-glutamine and 100 units/ml penicillin/ 100 Fg/ml streptomycin) at 37°C, 5% CO₂.

Stock plates of CHO cells are trypsinized and split 1:8 every 3-4 days. Mouse

embryonic fibroblast NIH-3T3 cells are grown on 150 mm plates in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) with supplements (10% bovine calf serum, 4 mM glutamine, 100 units/ml penicillin/100 Fg/ml streptomycin) at 37°C, 5% CO₂. Stock plates of NIH-3T3 cells are trypsinized and split 1:15 every 3-4 days. Sf9 and Sf21 cells are grown in monolayers on 150 mm tissue culture dishes in TMN-FH media supplemented with 10% fetal calf serum, at 27°C, no CO₂. High Five Insect cells are grown on 150 mm tissue culture dishes in Ex-Cell 400™ medium supplemented with L-Glutamine, also at 27°C, no CO₂. In some cases, cell lines that grow as adherent monolayers can be converted to suspension culture to increase cell yield and provide large batches of uniform assay material for routine receptor screening projects.

Transient expression

DNA encoding proteins to be studied can be transiently expressed in a variety of mammalian, insect, amphibian and other cell lines by several methods including, but not restricted to, calcium phosphate-mediated, DEAE-dextran mediated, Liposomal-mediated, viral-mediated, electroporation-mediated and microinjection delivery. Each of these methods may require optimization of assorted experimental parameters depending on the DNA, cell line, and the type of assay to be subsequently employed. A typical protocol for the calcium phosphate method as applied to Peak rapid 293 cells is described as follows: Adherent cells are harvested approximately twenty-four hours before transfection and replated at a density of 3.5×10^5 cells/dish in a 150 mm tissue culture dish and allowed to incubate over night at 37°C at 5% CO₂. 250 Fl of a mixture of CaCl₂ and DNA (15 Fg DNA in 250 mM CaCl₂) is added to a 5 ml plastic tube and 500 Fl of 2X HBS (280 mM NaCl, 10 mM KCl, 1.5 mM Na₂HPO₄, 12 mM dextrose, 50 mM HEPES) is slowly added with gentle mixing. The mixture is allowed to incubate for 20 minutes at room temperature to allow a DNA precipitate to form. The DNA precipitate mixture is then added to the culture medium in each plate and incubated for 5 hours at 37°C, 5% CO₂. After the incubation, 5ml of culture medium (DMEM, 10% FBS, 10% L-glut and 50 µg/ml gentamycin) is added to each plate. The cells are then incubated for 24 to 48 hours at 37°C, 5% CO₂. A typical protocol for the DEAE-dextran method as applied to Cos-7 cells is described as follows: Cells to be used for transfection are split 24 hours prior to the transfection to provide flasks which are 70-80% confluent at the time of transfection. Briefly, 8 Fg of receptor DNA plus 8 Fg of any additional DNA needed (e.g. G_α protein expression

vector, reporter construct, antibiotic resistance marker, mock vector, etc.) are added to 9 ml of complete DMEM plus DEAE-dextran mixture (10 mg/ml in PBS). Cos-7 cells plated into a T225 flask (sub-confluent) are washed once with PBS and the DNA mixture is added to each flask. The cells are allowed to incubate for 30 minutes at 37°C, 5% CO₂. Following the incubation, 36 ml of complete DMEM with 80 FM chloroquine is added to each flask and allowed to incubate an additional 3 hours. The medium is then aspirated and 24 ml of complete medium containing 10% DMSO for exactly 2 minutes and then aspirated. The cells are then washed 2 times with PBS and 30 ml of complete DMEM added to each flask. The cells are then allowed to incubate over night. The next day the cells are harvested by trypsinization and reseeded as needed depending upon the type of assay to be performed.

A typical protocol for liposomal-mediated transfection as applied to CHO cells is described as follows; Cells to be used for transfection are split 24 hours prior to the transfection to provide flasks which are 70-80% confluent at the time of transfection. A total of 10Fg of DNA which may include varying ratios of receptor DNA plus any additional DNA needed (e.g. G_α protein expression vector, reporter construct, antibiotic resistance marker, mock vector, etc.) is used to transfect each 75 cm² flask of cells. Liposomal mediated transfection is carried out according to the manufacturer's recommendations (LipofectAMINE, GibcoBRL, Bethesda, MD). Transfected cells are harvested 24 hours post transfection and used or reseeded according to the requirements of the assay to be employed. A typical protocol for the electroporation method as applied to Cos-7 cells is described as follows; Cells to be used for transfection are split 24 hours prior to the transfection to provide flasks which are subconfluent at the time of transfection. The cells are harvested by trypsinization resuspended in their growth media and counted. 4 x 10⁶ cells are suspended in 300 FI of DMEM and placed into an electroporation cuvette. 8 Fg of receptor DNA plus 8 Fg of any additional DNA needed (e.g. G_α protein expression vector, reporter construct, antibiotic resistance marker, mock vector, etc.) is added to the cell suspension, the cuvette is placed into a BioRad Gene Pulser and subjected to an electrical pulse (Gene Pulser settings: 0.25 kV voltage, 950 FF capacitance). Following the pulse, 800 FI of complete DMEM is added to each cuvette and the suspension transferred to a sterile tube. Complete medium is added to each tube to bring the final cell concentration to 1 x 10⁶ cells/100 FI. The cells are then plated as needed depending upon the type of assay to be performed.

A typical protocol for viral mediated expression of heterologous proteins is described as follows for baculovirus infection of insect Sf9 cells. The coding region of DNA encoding the receptor disclosed herein may be subcloned into pBlueBacIII into existing restriction sites or sites engineered into sequences 5' and 3' to the coding region of the polypeptides. To generate baculovirus, 0.5 Fg of viral DNA (BaculoGold) and 3 Fg of DNA construct encoding a polypeptide may be co-transfected into 2×10^8 *Spodoptera frugiperda* insect Sf9 cells by the calcium phosphate co-precipitation method, as outlined in by Pharmingen (In "Baculovirus Expression Vector System: Procedures and Methods Manual"). The cells then are incubated for 5 days at 27°C. The supernatant of the co-transfection plate may be collected by centrifugation and the recombinant virus plaque purified. The procedure to infect cells with virus, to prepare stocks of virus and to titer the virus stocks are as described in Pharmingen's manual. Similar principles would in general apply to mammalian cell expression via retro-viruses, Simliid forest virus and double stranded DNA viruses such as adeno-, herpes-, and vaccinia-viruses, and the like.

Stable expression

Heterologous DNA can be stably incorporated into host cells, causing the cell to perpetually express a foreign protein. Methods for the delivery of the DNA into the cell are similar to those described above for transient expression but require the co-transfection of an ancillary gene to confer drug resistance on the targeted host cell. The ensuing drug resistance can be exploited to select and maintain cells that have taken up the heterologous DNA. An assortment of resistance genes are available including, but not restricted to, Neomycin, Kanamycin, and Hygromycin. For the purposes of receptor studies, stable expression of a heterologous receptor protein is carried out in, but not necessarily restricted to, mammalian cells including, CHO, HEK293, LM(tk-), etc.

Cell membrane preparation

For binding assays, pellets of transfected cells are suspended in ice-cold buffer (20 mM Tris.HCl, 5 mM EDTA, pH 7.4) and homogenized by sonication for 7 sec. The cell lysates are centrifuged at 200 x g for 5 min at 4°C. The supernatants are then centrifuged at 40,000 x g for 20 min at 4°C. The resulting pellets are washed once in the homogenization buffer and suspended in binding buffer (see methods for

radioligand binding). Protein concentrations are determined by the method of Bradford (1976) using bovine serum albumin as the standard. Binding assays are usually performed immediately, however it is possible to prepare membranes in batch and store frozen in liquid nitrogen for future use.

5

Radioligand binding assays

Radioligand binding assays for the rat MCH1 receptor were carried out using plasmid pcDNA3.1-rMCH1-f (ATCC Patent Deposit Designation No. PTA-3505). Plasmid pcDNA3.1-rMCH1-f comprises the regulatory elements necessary for
 10 expression of DNA in a mammalian cell operatively linked to DNA encoding the rat MCH1 receptor so as to permit expression thereof. Plasmid pcDNA3.1-rMCH1-f was deposited on July 05, 2001, with the American Type Culture Collection (ATCC), 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A. under the provisions of the Budapest Treaty for the International Recognition of the Deposit of Microorganisms
 15 for the Purposes of Patent Procedure and was accorded ATCC Patent Deposit Designation No. PTA-3505. Binding assays can also be performed as described hereinafter using plasmid pEXJ.HR-TL231 (ATCC Accession No. 203197) Plasmid pEXJ.HR-TL231 encodes the human MCH1 receptor and was deposited on September 17, 1998, with the American Type Culture Collection (ATCC), 12301
 20 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A. under the provisions of the Budapest Treaty for the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purposes of Patent Procedure and was accorded ATCC Accession No. 203197. Human embryonic kidney Peak rapid 293 cells (Peak293 cells) were transiently transfected with DNA encoding the MCH1 receptor utilizing the calcium phosphate method and cell membranes were prepared as described above. Binding
 25 experiments with membranes from Peak293 cells transfected with the rat MCH1 receptor were performed with 0.08 nM [³H]Compound A using an incubation buffer consisting of 50 mM Tris pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.16 mM PMSF, 1 mM 1,10 phenanthroline and 0.2% BSA. Binding was performed at 25°C for 90 minutes.
 30 Incubations were terminated by rapid vacuum filtration over GF/C glass fiber filters, presoaked in 5% PEI using 50 mM Tris pH 7.4 as wash buffer. In all experiments, nonspecific binding is defined using 10 pM of TRITIATED METHYL (4S)-3-[(3-{4-[3-(ACETYLAMINO)PHENYL]-1-PIPERIDINYL}PROPYL)AMINO]CARBONYL]-4-(3,4-DIFLUOROPHENYL)-6-(METHOXYMETHYL)-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-5-

PYRIMIDINE CARBOXYLATE. The synthesis of this radiolabeled compound is described in WO 03/04027.

Binding Data

- 5 The above-identified assay was used to identify compounds of the instant invention as potent inhibitors of that MCH1 receptor. The K_i values for the disclosed compound range from 0.1nM to 1000nM. In one embodiment, the binding affinity for the compounds against the MCH1 receptor is from 0.5nM to 500nM. In one
- 10 from 1.0nM to 100nM. In another embodiment, the binding affinity for the compounds against the MCH1 receptor is from 1.0nM to 75nM.

VI. In-Vivo Methods

A. Obesity

- 5 The following two (2) methods describe protocols which may be utilized to predict the efficacy of MCH1 antagonists for the treatment of obesity.

1. Effects of MCH1 Antagonists on Body Weight (3 Day)

- 10 Male Long Evans rats (Charles River) weighing 180-200 grams are housed in groups of four on a 12-hour light/dark cycle with free access to food and water. Test compounds are administered twice daily *v/a* i.p. injection, 1 hour before the dark cycle and 2 hours after lights on, for three days. All rats are weighed daily after each morning injection. Overall results are expressed as body weight (grams) gained per day (mean $\pm$ SEM) and are analyzed by two-way ANOVA. Data for each time point
15 are analyzed by one-way ANOVA followed by post hoc Newman-Kuels test. The data are then analyzed using the GraphPad Prism (v2.01) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

2. Effects of MCH1 Antagonists on Consumption of Sweetened Condensed Milk

- 20 Male C57BL/6 mice (Charles River) weighing 17-19 grams at the start of experiments are housed in groups of four or five on a 12 hour light/dark cycle with free access to food and water. For 7 days, mice are weighed, placed in individual cages and allowed to drink sweetened condensed milk (Nestle, diluted 1:3 with
25 water) for 1 hour, 2-4 hours into the light cycle. The amount of milk consumed is determined by weighing the milk bottle before and after each drinking bout. On the test day, mice received i.p. injections of Test Compound (3, 10 or 30 mg/kg in 0.01 % lactic acid), vehicle (0.01 % lactic acid) or d-fenfluramine (10 mg/kg in 0.01 % lactic acid) 30 min. prior to exposure to milk. The amount of milk consumed on the
30 test day (in ml milk/ kg body weight) is compared to the baseline consumption for each mouse determined on the previous 2 days. Data for each time point are analyzed by one-way ANOVA.

B. Depression

- 35 The following method describes a protocol which may be used to predict the efficacy of MCH1 antagonists for the treatment of depression.

1. Forced Swim Test (FST) In the Rat

Animals

Male Sprague-Dawley rats (Taconic Farms, NY) are used in all experiments. Rats are housed 5 per cage and maintained on a 12:12-h light-dark cycle. Rats are handled for 1 minute each day for 4 days prior to behavioral testing.

Drug Administration

Animals are randomly assigned to receive a single i.p. administration of vehicle (2.5% EtOH / 2.5% Tween-80), Imipramine (positive control; 80 mg/kg), or Test Compound 60 minutes before the start of the 5 minute test period. All injections are given using 1 cc tuberculin syringe with 26 3/8 gauge needles (Becton-Dickinson, WWR Scientific, Bridgeport, NJ). The volume of injection was 1 ml/kg.

Experimental Design

The procedure used in this study is similar to that previously described (Porsolt, et al., 1978), except the water depth is 31 cm in this procedure. The greater depth in this test prevents the rats from supporting themselves by touching the bottom of the cylinder with their feet. Swim sessions are conducted by placing rats in individual plexiglass cylinders (48 cm tall x 20 cm in diameter) containing 23-25°C water 31 cm deep. Swim tests are conducted always between 900 and 1700 hours and consist of an initial 15-min conditioning test followed 24h later by a 5-minute test. Drug treatments are administered 60 minutes before the 5-minute test period. Following all swim sessions, rats are removed from the cylinders, dried with paper towels and placed in a heated cage for 15 minutes and returned to their home cages. All test sessions are videotaped using a color video camera and recorded for scoring later.

Behavioral Scoring

A rat's behavior is rated at 5-second intervals during the 5-minute test by a single individual, who is blind to the treatment condition. Scored behaviors are:

1. Immobility- rat remains floating in the water without struggling and is only making those movements necessary to keep its head above water;
2. Climbing - rat is making active movements with its forepaws in and out of the water, usually directed against the walls;

3. Swimming - rat is making active swimming motions, more than necessary to merely maintain its head above water, e.g. moving around in the cylinder; and
4. Diving - entire body of the rat is submerged.

5 **Data Analysis**

The forced swim test data (immobility, swimming, climbing, diving) are subjected to a randomized, one-way ANOVA and post hoc tests conducted using the Newman-Keuls test. The data are analyzed using the GraphPad Prism (v2.01) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

10

2. Forced Swim Test (FST) in the Mouse

Animals

- DBA/2 mice (Taconic Farms, NY) are used in all experiments. Animals are housed 5 per cage in a controlled environment under a 12:12 hour light/dark cycle. Animals are handled 1 min each day for 4 days prior to the experiment. This procedure includes a mock gavage with a 1.5 inch feeding tube.

Drug Administration

- Animals are randomly assigned to receive a single administration of vehicle (5% EtOH/5% Tween-80), Test Compound, or Imipramine (80 mg/kg) by oral gavage 1 hour before the swim test.

Experimental Design

- The procedure for the forced swim test in the mouse is similar to that described above for the rat, with some modifications. The cylinder used for the test is a 1-liter beaker (10.5cm diameter X 15 cm height) filled to 800ml (10cm depth) of 23-25°C water. Only one 5-minute swim test is conducted for each mouse, between 1300 and 1700 hours. Drug treatments are administered 30-60 minutes before the 5-minute test period. Following all swim sessions, mice are removed from the cylinders, dried with paper towels and placed in a heated cage for 15 minutes. All test sessions are videotaped using a Sony color video camera and recorder for scoring later.

Behavioral Scoring

- The behavior during minutes 2-5 of the test is played back on a TV monitor and scored by the investigator. The total time spent immobile (animal floating with only

minimal movements to remain afloat) and mobile (swimming and movements beyond those required to remain afloat) are recorded.

Data Analysis

- 5 The forced swim test data (time exhibiting immobility, mobility; seconds) are subjected to a randomized, one-way ANOVA and post hoc tests conducted using the Newman-Keuls test. The data are analyzed using the GraphPad Prism (v2.01) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

C. Anxiety

The following method describes a protocol that may be used to predict the efficacy of MCH1 antagonists for the treatment of anxiety.

Social Interaction Test (SIT)

- 15 Rats are allowed to acclimate to the animal care facility for 5 days and are housed singly for 5 days prior to testing. Animals are handled for 5 minutes per day. The design and procedure for the Social Interaction Test is carried out as previously described by Kennett, et al. (1997). On the test day, weight matched pairs of rats ($\pm$ 5%), unfamiliar to each other, are given identical treatments and returned to their
- 20 , home cages. Animals are randomly divided into 5 treatment groups, with 5 pairs per group, and are given one of the following i.p. treatments: Test Compound (10, 30 or 100 mg/kg), vehicle (1 ml/kg) or chlordiazepoxide (5 mg/kg). Dosing is 1 hour prior to testing. Rats are subsequently placed in a white perspex test box or arena (54 x 37 x 26 cm), whose floor is divided up into 24 equal squares, for 15 minutes. An air
- 25 conditioner is used to generate background noise and to keep the room at approximately 74°F. All sessions are videotaped using a JVC camcorder (model GR-SZ1, Elmwood Park, NJ) with either TDK (HG ultimate brand) or Sony 30 minute videocassettes. All sessions are conducted between 1300 – 1630 hours. Active social interaction, defined as grooming, sniffing, biting, boxing, wrestling, following
- 30 and crawling over or under, is scored using a stopwatch (Sportaline model no. 226, 1/100 sec. discriminability). The number of episodes of rearing (animal completely raises up its body on its hind limbs), grooming (licking, biting, scratching of body), and face washing (i.e. hands are moved repeatedly over face), and number of squares crossed are scored. Passive social interaction (animals are lying beside or
- 35 on top of each other) is not scored. All behaviors are assessed later by an observer

who is blind as to the treatment of each pair. At the end of each test, the box is thoroughly wiped with moistened paper towels.

Animals

- 5 Male albino Sprague-Dawley rats (Taconic Farms, NY) are housed in pairs under a 12 hr light dark cycle (lights on at 0700 hrs.) with free access to food and water.

Drug Administration

- 10 Test Compound is dissolved in either 100% DMSO or 5% lactic acid, v/v (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Chlordiazepoxide (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) is dissolved in double distilled water. The vehicle consists of 50% DMSO (v/v) or 100% dimethylacetamide (DMA). All drug solutions are made up 10 minutes prior to injection and the solutions are discarded at the end of the test day. The volume of drug solution administered is 1 ml/kg.

15

Data Analysis

- The social interaction data (time interacting, rearing and squares crossed) are subjected to a randomized, one-way ANOVA and post hoc tests conducted using the Student-Newman-Keuls test. The data are subjected to a test of normality (Shapiro-Wilk test). The data are analyzed using the GBSTAT program, version 8.5 (Dynamics Microsystems, Inc., Silver Spring, MD, 1997).

D. Urinary Disorders

- 25 The effects of compounds on the micturition reflex may be evaluated using the "distension-induced rhythmic contraction" (DIRC), as described in previous publications (e.g. Maggi et al, 1987; Morikawa et al, 1992), and/ or the Continuous Slow Transvesicular Infusion (CSTI) model.

1. DIRC Model

- 30 Female Sprague Dawley rats weighing approximately 300 g are anesthetized with subcutaneous urethane (1.2 g/kg). The trachea is cannulated with PE240 tubing to provide a clear airway throughout the experiment. A midline abdominal incision is made and the left and right ureters are isolated. The ureters are ligated distally (to prevent escape of fluids from the bladder) and cannulated proximally with PE10 tubing. The incision is closed using 4-0 silk sutures, leaving the PE10 lines routed to the exterior for the elimination of urine. The bladder is cannulated via the

transurethral route using PE50 tubing inserted 2.5 cm beyond the urethral opening. This cannula is secured to the tail using tape and connected to a pressure transducer. To prevent leakage from the bladder, the cannula is tied tightly to the exterior urethral opening using 4-0 silk. To initiate the micturition reflex, the bladder is first emptied by applying pressure to the lower abdomen, and then filled with normal saline in 100 increments (maximum = 2 ml) until spontaneous bladder contractions occurred (typically 20–40 mmHg at a rate of one contraction every 2 to 3 minutes. Once a regular rhythm is established, vehicle (saline) or Test Compounds are administered i.v. or i.p. to explore their effects on bladder activity. The 5-HT_{1A} antagonist WAY-100635 is often given as a positive control. Data are expressed as contraction interval (in seconds) before drug application (basal), or after the application of vehicle or test article.

2. Continuous Slow Transvesicular Infusion (CSTI) rat Model

Male Sprague Dawley rats weighing approximately 300 g are used for the study. Rats are anaesthetized with pentobarbital sodium (50 mg/kg, i.p). Through a median abdominal incision, the bladder is exposed and a polyethylene cannula (PE 50) is introduced into the bladder through a small cut on the dome of the bladder and the cannula is secured with a purse string suture. The other end of the cannula is exteriorized subcutaneously at the dorsal neck area. Similarly, another cannula (PE 50) is introduced into the stomach through a paramedian abdominal incision with the free end exteriorized subcutaneously to the neck region. The surgical wounds are closed with silk 4-0 suture and the animal is allowed to recover with appropriate post surgical care. On the following day, the animal is placed in a rat restrainer. The open end of the bladder- cannula is connected to a pressure transducer as well as infusion pump through a three-way stopcock. The bladder voiding cycles are initiated by continuous infusion of normal saline at the rate of 100 µl/min. The repetitive voiding contractions are recorded on a Power Lab on-line data acquisition software. After recording the basal voiding pattern for an hour, the test drug or vehicle is administered directly into stomach through the intragastric catheter and the voiding cycles are monitored for 5 hours. Micturition pressure and frequency are calculated before and after the treatment (at every 30 min interval) for each animal. Bladder capacity is calculated from the micturition frequency, based on the constant infusion of 100 µl/min. The effect of the test drug is expressed as a percentage of basal, pre-

drug bladder capacity. WAY 100635 is often used as positive control for comparison.

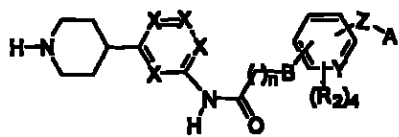
REFERENCES

- Bednarek, M.A., et al. "Synthesis and biological evaluation in vitro of a selective, high potency peptide agonist of human melanin-concentrating hormone action at human melanin-concentrating hormone receptor 1" *J Biol Chem.* **277(16)**: 13821-13826 (2002).
- Borowsky, B., et al., "Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist". *Nature Medicine*, **8, (8)**: pg 825-830 (2002).
- 10 Chambers, J., et al., "Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1" *Nature* **400(6741)**: 261-6 (1999).
- Chen, Y., et al, "Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity" *Endocrinology* **143(7)**: 2469-2477(2002).
- 15 Doggrell SA., "Does the melanin-concentrating hormone antagonist SNAP-7941 deserve 3As? *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2003, **121(6)**: pp. 1035 - 1038 (2003).
- 20 Kawauchi, H., et al., "Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature*, **305**: 321-333 (1983).
- Lakaye, B., et al., "Cloning of the rat brain cDNA encoding for the SLC-1 G protein-coupled receptor reveals the presence of an intron in the gene" *Biochem Biophys Acta* **1401(2)**: 216-220 (1998).
- 25 Maggi, C.A., et al., "Spinal and supraspinal components of GABAergic inhibition of the micturition reflex in rats." *J Pharmacol Exp Ther* **240**: 998-1005 (1987).
- 30 Marsh, D.J., et al, "Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism" *Proc Natl Acad Sci U S A* **99(6)**: 3240-3245 (2002).
- 35 Salto, Y., et al., "Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor" *Nature*, **400(6741)**: 265-269 (1999).

- Porsolt, R.D., et al., "Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments" *Eur J Pharmacol* 47(4); 379-391 (1978).
- 5 Takakawa, S., et al., "T-226298: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist" *Eur J Pharmacol* 438(3); 129-35 (2002).

What is Claimed:

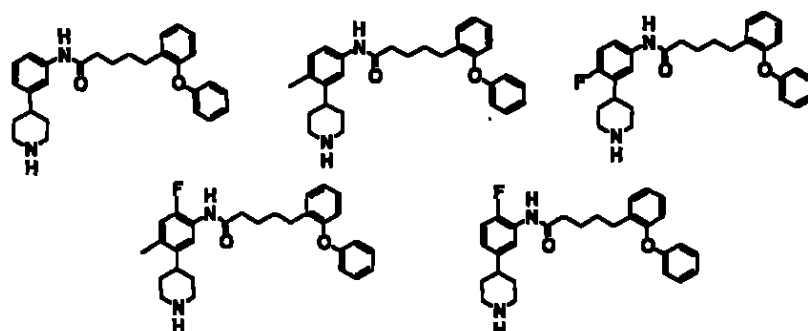
1. A compound having the structure:



- 5 wherein each X is independently CR₁ or N, with the proviso that if one X is N then the remaining X are CR₁;
- wherein each R₁ is independently -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, straight chained or
 10 branched C₁-C₇ alkyl, alkyloxy, monofluoroalkyl or polyfluoroalkyl, or C₃-C₈ cycloalkyl
 -C₁-C₇ alkyl;
- wherein each R₂ is independently -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂ or straight chained or
 15 branched C₁-C₇ alkyl, monofluoroalkyl or polyfluoroalkyl;
- wherein n is an integer from 2 to 6 inclusive;
- wherein B is CH₂, CHOH, O or CO;
- 20 wherein Y is C or N;
- wherein Z is O, S, SO, SO₂, CH₂, CO, CHOH or null;
- and wherein A is phenyl or heteroaryl, where the phenyl or heteroaryl is optionally
 25 substituted with three or less R₂;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. The compound of claim 1, wherein n is 2 or 3.
- 30 3. The compound of claim 2, wherein each R₁ is independently -H, -F, -Cl, straight chained or branched C₁-C₄ alkyl or alkoxy, or C₃-C₈ cycloalkyl-C₁-C₄ alkyl.
4. The compound of claim 3, wherein each R₂ is independently -H, -F, -Cl, or
 35 straight chained or branched C₁-C₄ alkyl, monofluoroalkyl or polyfluoroalkyl.
5. The compound of claim 4, wherein one X is N.

6. The compound of claim 4, wherein each X is CR₁.
7. The compound of claim 6, wherein A is pyridinyl optionally substituted with three or less R₂.
- 5 8. The compound of claim 6, wherein A is thienyl optionally substituted with three or less R₂.
9. The compound of claim 8, wherein A is furanyl optionally substituted with three or less R₂.
- 10 10. The compound of claim 6, wherein A is thiazolyl optionally substituted with three or less R₂.
11. The compound of claim 6, wherein A is imidazolyl optionally substituted with three or less R₂.
12. The compound of claim 8, wherein A is pyrazolyl optionally substituted with three or less R₂.
- 20 13. The compound of claim 6, wherein A is oxazolyl optionally substituted with three or less R₂.
14. The compound of claim 6, wherein A is triazinyl optionally substituted with three or less R₂.
- 25 15. The compound of claim 6, wherein A is phenyl optionally substituted with three or less R₂.
16. The compound of claim 15, wherein Z is S, SO or SO₂.
17. The compound of claim 15, wherein Z is CH₂, CO or CHOH.
18. The compound of claim 15, wherein Z is O or null.
- 35 19. The compound of claim 18, wherein B is CH₂.
20. The compound of claim 19, wherein Z is O.

21. The compound of claim 20, wherein the compound is selected from the group consisting of 5-(2-Phenoxyphenyl)-N-(3-(4-piperidyl)phenyl)pentanamide; N-(4-Methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(2-phenoxyphenyl)pentanamide; N-(4-Fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(2-phenoxyphenyl)pentanamide; N-(2-Fluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-(2-phenoxyphenyl)pentanamide; and N-(2-Fluoro-4-methyl-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-(2-phenoxyphenyl)pentanamide.

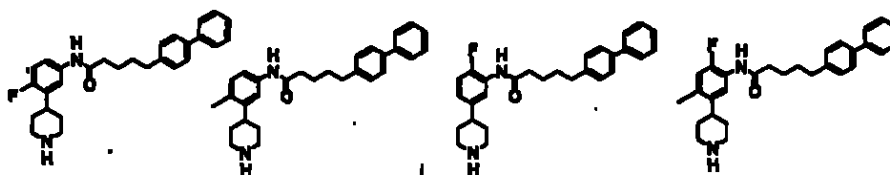


22. The compound of claim 19, wherein Z is null.

10

23. The compound of claim 22, wherein the compound is selected from the group consisting of N-(4-Methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide; N-(2-Fluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide; N-(2-Fluoro-4-methyl-5-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide; and N-(4-fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-(4-phenylphenyl)pentanamide.

15



24. The compound of claim 18, wherein B is CO.

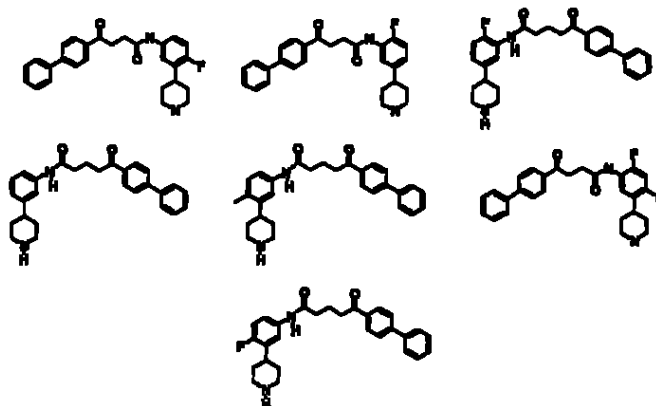
25. The compound of claim 24, wherein Z is null.

20

26. The compound of claim 25, wherein the compound is selected from the group consisting of N-(4-fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butanamide; N-(2-fluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butanamide; N-(4-fluoro-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-oxo-5-(4-phenylphenyl)pentanamide; 5-oxo-5-(4-phenylphenyl)-N-(3-(4-piperidyl)phenyl)pentanamide; N-(4-methyl-3-(4-piperidyl)phenyl)-5-oxo-5-(4-phenylphenyl)pentanamide; and N-(2-fluoro-5-(4-

25

piperidyl)phenyl)-5-oxo-5-(4-phenylphenyl)pentanamide; and *N*-(2,4-difluoro-5-(4-piperidyl)phenyl)-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butanamide.



27. The compound of claim 1, wherein the compound is enantiomerically pure.
28. The compound of claim 1, wherein the compound is diastereomerically pure.
29. A pharmaceutical composition that comprises a therapeutically effective amount of the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
30. A pharmaceutical composition made by admixing a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
31. A process for making a pharmaceutical composition comprising admixing a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
32. A method of treating a subject suffering from an affective disorder selected from the group consisting of depression, major depression, bipolar disorder, agoraphobia, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder and anxiety, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 1.
33. A method of treating a subject suffering from a urinary disorder selected from the group consisting of urinary incontinence, urge incontinence, urinary frequency, urinary urgency, nocturia and enuresis comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 1.

34. A method of treating a subject suffering from an eating disorder selected from the group consisting of obesity, bulimia, bulimia nervosa and anorexia nervosa comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of claim 1.

10

15

4-ARIL PIPERIDINAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con 4-aril piperidinas y compuestos heterocíclicos relacionados como los agentes terapéuticos para el tratamiento de insuficiencias fisiológicas tales como ciertas condiciones siquiátricas que incluyen, pero no están limitadas a depresión, ansiedad. Adicionalmente, el agente terapéutico de la presente invención se puede utilizar para tratar obesidad o incontinencia urgente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La hormona concentradora de melanina (MCH) es un neuro péptido cíclico originalmente aislado de las pituitarias de los salmonidos (peste leosteo) (Kawauchi et al., 1983). La identificación de un receptor acoplado a proteína G para MCH fue publicada (Chambers et al., 1999; Saito et al., 1999). Estos grupos identificados MCH como el ligando endógeno para el receptor acoplado a proteína G huérfano de humano SLC-1 (Lakaye et al., 1998). En razón a este descubrimiento, se descubrió que el MCH de mamífero, (19 aminoácidos) es altamente conservado entre ratas, ratones, y humanos, exhibiendo 100% de identidad de aminoácido. El homólogo de rata de este receptor, a una denominado MCH1, se reportó por estar localizado en regiones del cerebro de la rata.

En nuestro propios estudios, los antagonistas de MCH-1 han sido evaluados en varios modelos animales que son todos bien conocidos como predictivos para la eficacia de los compuestos en humanos, Borowsky, B., et al.

(2002). Estos experimentos sugieren que los antagonistas MCH-1 pueden ser útiles para tratar la depresión y/o la ansiedad. Después del mapeo de los sitios de unión para [(3) H]SNAP-7941, un antagonista MCH-1 selectivo impotente en el cerebro de ratón, nosotros evaluamos sus efectos en una serie de modelos de comportamiento. El SNAP-7941 produjo efectos similares a los antidepresivos y ansiolíticos clínicamente utilizados en tres modelos animales de depresión/ansiedad: el ensayo de lado forzado de rata, la interacción social de la rata y los ensayos de vocalización separación materna en conejillos de indias. Estas observaciones sugieren que un antagonista MCH-1 se puede utilizar para tratar la depresión y/o la ansiedad.

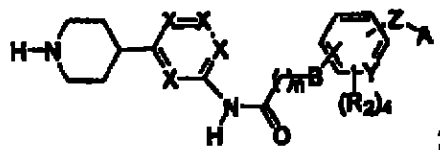
Adicionalmente, el enlace entre el MCH-1 y los efectos del MCH sobre la alimentación ha sido sugerido por recientes reportes sobre el fenotipo de los ratones transgénicos MCH-1. Los dos grupos han mostrado independientemente que la irrupción blanco de aquel receptor MCH-1 (transgénicos MCH-1) en ratones dio como resultado animales que son Hiperfágicos pero que están inclinados a tener una masa corporal disminuida con relación a sus compañeros de camadas tipo silvestre (Marsh et al., 2002; Chen et al., 2002). La disminución en la masa del cuerpo se atribuye a un incremento en el metabolismo. Cada grupo demostró que los ratones transgénicos MCH-1 son resistentes a la obesidad inducida por dieta y exhiben generalmente pesos similares a sus compañeros de camada mantenidos con alimentación regular.

Las moléculas antagonistas sintéticas para el receptor - MCH 1 se han descrito en la literatura. Bednarek et al., (2002) ha reportado sobre las síntesis de antagonistas de péptido de alta afinidad de MCH -1. Un antagonista de molécula pequeña de MCH-1 ha sido descrito en Takekawa et al., (2002).

En nuestros laboratorios, hemos descubierto pequeñas moléculas que son antagonista del receptor MCH-1. De acuerdo, con esto los compuestos de presente invención se pueden utilizar para tratar las indicaciones listadas anteriormente.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con esto, la presente invención se relaciona con compuestos que tienen la estructura:



En donde cada x es independientemente CR₁ O N, con la condición de que si uno de X es N entonces el resto de x es CR₁

en donde cada CR₁ es independientemente -H,-F,-Cl,-Br,-I,-CN,-NO₂ , alquilo C₁-C₇ de cadena recta o ramificada, alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo, o C₃-C₈ cicloalquilo -C₁-C₇ alquilo;

En donde cada R₂ es independientemente H,-F,-Cl,-Br,-I,-CN,-NO₂ o alquilo C₁-C₇ de cadena recta o ramificada, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo;

En donde n es un estero de 2 a 6 inclusive,

En donde B es CH₂, CHOH, O o CO;

En donde Y es C o N;

En donde Z es O, S, SO, SO₂, CH₂, CO, CHOH o nulo;

Y en donde A es fenilo o heteroarilo, donde el fenilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con tres o menos R₂;

O una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad de la invención, los compuestos se seleccionan de uno de los compuestos específicos Descritos en la Descripción Desarrollada de la Invención.

En una modalidad de la presente invención el compuesto es enantioméricamente puro. En otra modalidad de la invención, el compuesto es diastereoméricamente puro. En una modalidad adicional, el compuesto es enantiomérico y diastereoméricamente puro. La presente invención suministra además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención suministra además una composición farmacéutica hecha al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también suministra un proceso para la elaboración de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención suministra además un método para tratar un sujeto que sufre de un desorden afectivo seleccionado del grupo que consiste en depresión, depresión mayor, desorden bipolar, agorafobia, fobia específica, fobia social, desorden obsesivo-compulsivo, desorden por estrés post-traumático, desorden de estrés agudo y ansiedad que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención. En una modalidad separada de la invención, el desorden es de depresión o ansiedad.

Adicionalmente, la invención suministra adicionalmente un método para tratar un sujeto que sufre de un desorden urinario seleccionado del grupo que consiste de incontinencia urinaria, incontinencia urgente, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, nocturia y enuresis que comprende administrar a un sujeto la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención. En una modalidad separada de la invención, el desorden es incontinencia urgente.

La invención suministra además un método para tratar un sujeto que sufre de un desorden alimenticio seleccionado del grupo que consiste de obesidad, bulimia, bulimia nerviosa y anorexia nerviosa que comprende en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención. En una modalidad separada de la invención el desorden es obesidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente invención el término alquilo C_1 - C_7 de cadena recta o ramificada se refiere a un hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono inclusive. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no están limitados a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilo-2-propilo, y 2-metil-1-propilo. El término alcoxi C_1 - C_7 de cadena recta o ramificada se refiere a un grupo alcoxi saturado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono inclusive con la valencia abierta sobre el oxígeno. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-butoxi, etc. El término, C_3 - C_6 cicloalquil- C_1 - C_7 alquilo designa un hidrocarburo de alquilo saturado sustituido con un anillo carbociclo monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unido por vía de la porción alquilo C_1 - C_7 . Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no están limitados a, ciclopropil- metilo, ciclopentil- etilo, cicloexil-n-propilo, etc.

Como se utiliza en la presente invención el término "heteroarilo" se utiliza para incluir anillos insaturados con cinco a seis miembros que contienen 1 o más átomos de oxígeno o azufre o nitrógeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, furanilo, tianilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo.

La invención suministra cada estereoisómero puro de cualquier de los compuestos descritos aquí. Tales estereoisómeros puede incluir enantiómeros, diastereómeros, o isómeros de alqueno o imina E o Z. La invención también suministra estereoisoméricas, que incluyen mezcla racémicas mezclas diastereoméricas, o mezclas isoméricas E/Z. Los estereoisómeros se pueden

sintetizar en forma pura (Nógrádi, M; Stereoselective Synthesis, (1987) VCH Editor Ebel, H y Asymmetric Synthesis, Volumen 3 B 5, (1983) Academic Press, Editor Morrison, J.) o ellos pueden ser resueltos mediante una variedad de métodos tales como la cristalización y las técnicas cromatográficas (Jaques, J; Collet, A.; Wilen, S; Enantiomer, Racemates, y Resolutions, 1981, John Wiley y Sons y Asymmetric Synthesis, vol. 2, 1983, Academic Press, Editor Morrison, J). Además de los compuestos de la presente invención pueden estar presentes como una mezcla de enantiómeros, diastereómeros, o isómeros. Además, dos o más de los compuestos pueden estar presentes para formar una mezcla racémica o diastereomérica.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente 80% puros, más preferiblemente 90% puros y más preferiblemente 95% puros. Incluidos en esta invención están las sales farmacéuticamente aceptables y los complejos de todos los compuestos descritos aquí. Los ácidos y las bases de las cuales estas sales se preparan incluyen, pero no están limitadas a, los ácidos y las bases listadas aquí. Los ácidos incluyen, pero no están limitados a los siguientes ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido bórico. Los ácidos incluyen, pero no están limitados a, los siguientes ácidos orgánicos: ácido acético, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido glicólico, ácido láctico y ácido mandélico. Las bases incluyen, pero no están limitadas a, amonio, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etilenodiamina, hidroxietilamina, morfolino, piperazina y guanidina. Esta invención suministra además los hidratos y polimorfos de todos los compuestos descritos aquí.

La presente invención incluye dentro de su alcance prodrogas de los compuestos de la invención. En general, tales prodrogas serán derivados funcionales de los compuestos de la invención que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en la presente invención el término "administrar" comprenderá el tratamiento de varias condiciones descritas con un compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente descrito, pero que se convierte al compuesto específico *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de prodroga adecuados son descritos por ejemplo, en *Design of prodrugs*, ed H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La presente invención incluye además los metabolitos de los compuestos de la presente invención. Los metabolitos incluyen especies activas producidas luego de la introducción de los compuestos de esta invención en un medio biológico.

Como se especifica en el resumen de la invención, esta invención suministra una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la cantidad de los compuestos va de 0.01 mg a aproximadamente 800 mg. En otra modalidad, la cantidad del compuesto va de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente a 500 mg. En aún otra modalidad, la cantidad del compuesto va de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 250 mg. En otra modalidad, la cantidad de los compuesto va de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 60 mg. En aun otra modalidad, la cantidad del compuesto va de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg. En una modalidad adicional, el portador es un líquido y la composición es una

solución. En otra modalidad, el portador es un sólido y la composición es una tableta. En otra modalidad, el portador es un gel y la composición es una cápsula, supositorio o crema. En una modalidad adicional el compuesto se puede formular como una parte de un parche transdérmico farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, el compuesto se puede suministrar a un sujeto por medio de un pulverizado o inhalante. Esta invención también suministra una composición farmacéutica hecha al mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Esta invención suministra un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un portador sólido puede incluir uno o mas sustancias que pueden también actuar como portadores endógenos (por ejemplo: nutrientes o portadores de micronutrientes), agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, llenantes, deslizantes, ayudas para comprensión ligadores, o agentes desintegranantes de tableta; este también puede ser una material encapsulante. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está de mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En las tabletas, el ingrediente activo está mezclado con un portador que tiene las propiedades de comprensión necesarias que en las proporciones adecuadas y compactado con la forma y tamaño deseado. Los polvos y tabletas contienen preferiblemente hasta el 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirolidona, ceras de bajo fundido y resinas de intercambio de ión.

Los portadores líquidos son utilizados para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, melazas, elixires y composiciones presurizadas. El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsificadores, amortiguadores, preservativos, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes de espesante, agentes colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmoreguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua, aditivos (que contiene parcialmente aditivos como los anteriores, por ejemplo derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) y sus derivados y aceites (por ejemplo aceite de coco fraccionado y aceite de araquís). Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster aceitoso tal como etiloleato o isopropil miristato. Los portadores líquidos estériles son útiles en composiciones en forma líquida estéril para administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden utilizar mediante por ejemplo, inyección intramuscular, intratecal, epidural, intraperitoneal, o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar intravenosamente. Los compuestos se pueden preparar como una composición sólida estéril que puede ser disuelta o suspendida en el momento de la administración utilizando agua estéril, o solución

salina, u otro medio inyectable estéril apropiado. Los portadores están destinados a incluir ligadores necesarios e inertes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, endulzantes, preservativos, tintes y recubrimientos. El compuesto se puede administrar oralmente en la forma de una solución o suspensión estéril que contiene otros solutos o agentes de suspensión (por ejemplo, suficiente solución salina o glucosa para hacer la solución isotónica), sales de bilis, acacia, gelatina, sorbital monooleato, polisorbato 80 (ésteres de oleato de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con óxido de etileno) y similares.

El compuesto también se puede administrar oralmente en forma de composición líquida o sólida. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, cápsulas, gránulos, tabletas, y polvos y formas líquidas, tales como soluciones, melazas, elixires, y suspensión. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones, y suspensiones. Las dosis óptimas al hacer administradas se pueden determinar por aquellos expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular en uso, la resistencia de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Los factores tradicionales dependen del sujeto particular que está siendo tratado con lo que dará como resultado la necesidad de ajustar las dosis, incluyendo la edad del sujeto, el peso, género, dieta y tiempo de administración. En la aplicación al sujeto una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad de un compuesto el cual, cuando se administra un sujeto que sufre de una enfermedad para la cual son efectivos los compuestos, causa, reducción, remisión, o regresión de la enfermedad. En la aplicación al sujeto un "sujeto" es un vertebrado, un mamífero o un humano.

La presente invención suministra un método para tratar vejiga sobre activa con síntomas de incontinencia urinaria urgente, urgencia y/o frecuencia en un sujeto, que comprende en administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención efectiva para tratar la vejiga sobre activa del sujeto. Esta invención también suministra un método para aliviar la incontinencia urinaria urgente en un sujeto que sufre de vejiga sobre activa, que comprende en administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención efectiva para aliviar la incontinencia urinaria urgente del sujeto. Esta invención suministra además un método para aliviar la urgencia urinaria en un sujeto que sufre de vejiga sobre activa, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención efectiva para aliviar la urgencia urinaria del sujeto. Adicionalmente, esta invención suministra un método para aliviar la frecuencia urinaria de un sujeto que sufre de vejiga sobre activa, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención efectiva para aliviar la frecuencia urinaria del sujeto. La presente invención también suministra un método para tratar un sujeto que sufre de un desorden urinario, que comprende en administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención efectiva para tratar el desorden urinario del sujeto. En algunas modalidades el desorden urinario es incontinencia urinaria, vejiga sobre activa, incontinencia urgente, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, nocturia o enúresis. La vejiga sobre activa y la urgencia urinaria pueden o no estar asociadas con una hiperplasia prostática benigna. La presente invención suministra un método para aliviar los síntomas de un desorden que es susceptible al tratamiento mediante el antagonismo del receptor MCH1 de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un antagonista de MCH1 efectivo para aliviar los síntomas, en donde el antagonista MCH1 es cualquiera de los compuestos de la invención.

En una modalidad de la invención el sujeto es un vertebrado es un mamífero, un humano o un canino. En otra modalidad, el compuesto se administra oralmente. En aún otra modalidad, los compuestos se administran en combinación con alimento. Esta invención suministra un método para modificar el comportamiento de alimentación de un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención efectiva para disminuir el consumo de alimento del sujeto. Esta invención también suministra un método para tratar un desorden de alimentación en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de esta invención efectiva para disminuir el consumo de alimento del sujeto. En una modalidad de la presente invención, el desorden alimenticio es bulimia, obesidad o bulimia nerviosa. En una modalidad de la presente invención, el sujeto es un vertebrado, un mamífero, un humano o un canino. En una modalidad adicional, el compuesto se administra en combinación con alimento. La presente invención suministra además un método para reducir la masa corporal de un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención efectiva para reducir la masa corporal del sujeto.

La presente invención también suministra un método para tratar a un sujeto que sufre de desorden depresivo mayor, desorden distímico, desordenes bipolar I y II, desorden esquizoafectivo, desordenes cognitivos con modo depresivo, desordenes de personalidad, insomnio, hipersomnia, narcolepsia, desorden de sueño del ritmo circadiano, desorden por pesadilla, desorden por terror nocturno, desorden por caminar dormido, desorden obsesivo-compulsivo, desorden por pánico, agorafobia, desorden por estrés post-traumático, desorden por ansiedad social, fobia social, y desorden por ansiedad generalizada. La presente invención también suministra un método para tratar a un sujeto que sufre de de depresión que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de esta

invención efectiva para tratar la depresión del sujeto. La presente invención suministra además un método para tratar un sujeto que sufre de ansiedad que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de esta invención efectiva para tratar la ansiedad del sujeto. La presente invención también suministra un método para tratar un sujeto que sufre de depresión y ansiedad que comprende en administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de esta invención efectiva para tratar la depresión y ansiedad del sujeto.

Adicionalmente, la invención suministra ciertas modalidades de la presente invención.

En una modalidad, n es un entero de 2 a 5 inclusive. En otra modalidad, n es 2 o 3.

En una modalidad, cada R_1 es independientemente $-H, -F, -Cl$, alquilo o alcoxi C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, o C_3-C_8 cicloalquilo C_1-C_4 alquilo.

En una modalidad, cada R_2 es independientemente $-H, -F, -Cl$ alquilo C_1-C_4 de cadena recta o ramifica, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo.

En una modalidad, un X es N .

En una modalidad, cada X es C .

En una modalidad, A es piridinilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, A es tienilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, A es furanilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, A es tiazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, A es imidazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, A es oxazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, A es triazinilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, A es fenilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

En una modalidad, Z es S, SO o SO_2

En una modalidad, Z es CH_2 , CO o CHOH



En una modalidad, Z es O o nulo

En una modalidad, B es CH₂

En una modalidad, Z es O

En una modalidad, Z es nulo

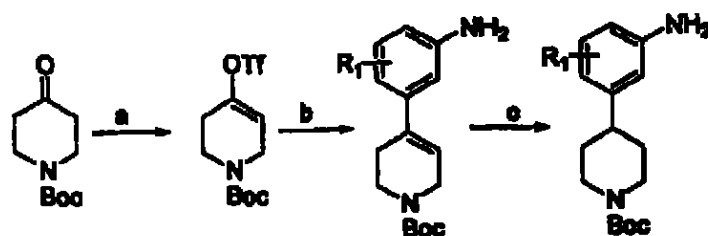
En una modalidad, es CO

En una modalidad, es nulo

La invención se entenderá mejor de los datos experimentales que siguen. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará fácilmente que los métodos específicos y resultados discutidos aquí son simplemente ilustrativos de la invención como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen posteriormente

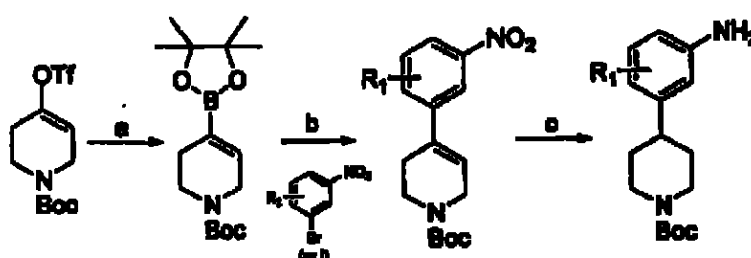
1. Esquemas Sintéticos

Esquema 1



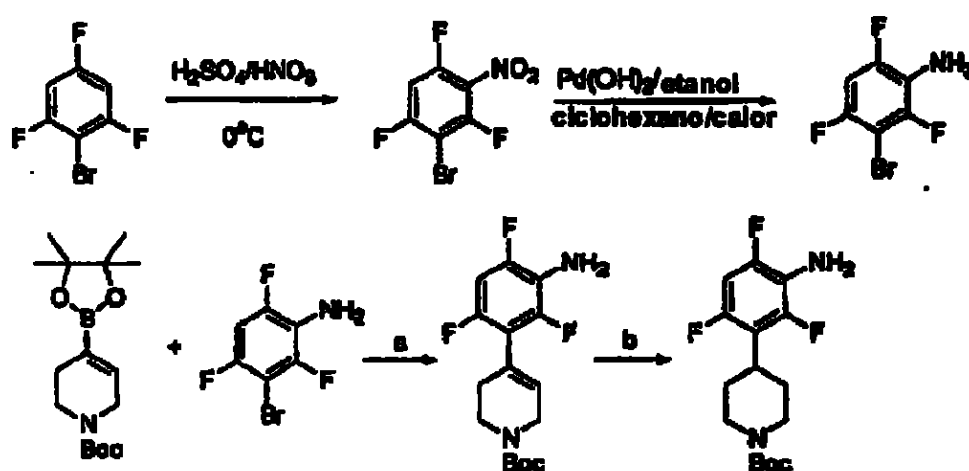
(a) LDA/PhNTf₂/THF/ -78° luego 0°C durante toda la noche. (b) Acido aminofenilborónico/ Pd (PPh)₄/ LiCl/Na₂CO₃/ DME-H₂O/ reflujo 3h. (c) 10% Pd/ C/ H₂/ EtOH/ rt 24-48h

Esquema 2



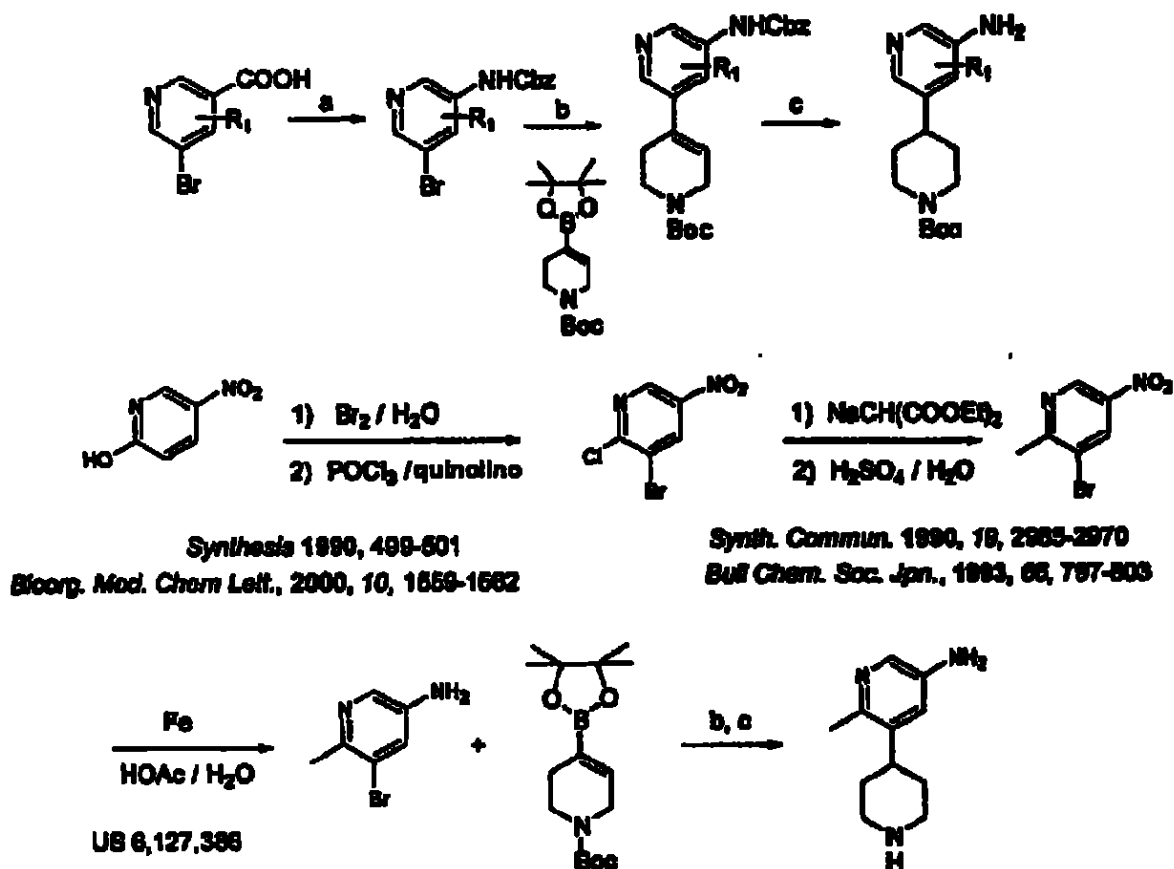
(a) Bis (pinacolato)diboro/ KOAc/ PdCl₂dppf/ dppf/ 80°C durante toda la noche (b) K₂CO₃/PdCl₂dppf/ DMF/ 80° durante toda la noche. (c) 10% Pd/ C/ H₂/ EtOH/ rt 24h-72h

Esquema 3



(a) K₂CO₃/PdCl₂dppf/ DMF/ 80°C durante toda la noche (b) 10% Pd/c/H₂/HOAc/ rt 24h-72h

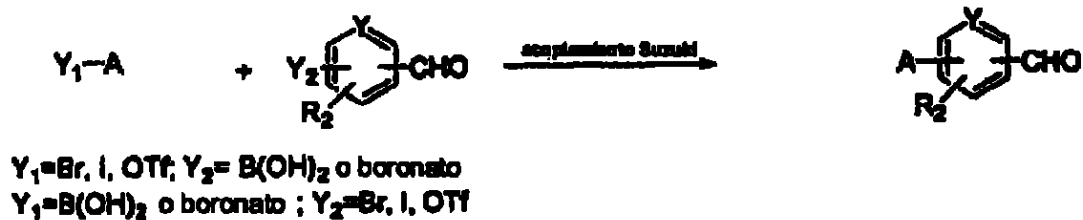
Esquema 4



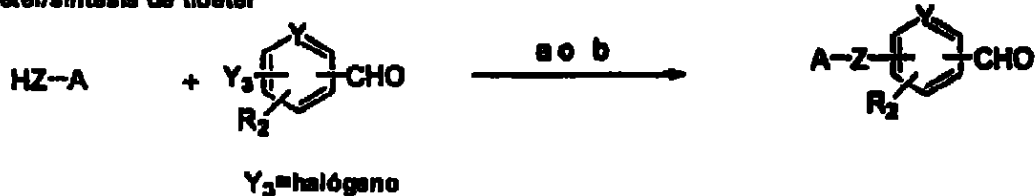
(a) DPPA/ Et₃N/ BnOH/ tolueno reflujo durante toda la noche (b) K₂CO₃/ PdCl₂dppf/ DMF/ 80° C durante toda la noche (c) 10% Pd/C/ H₂/ EtOAc/ rt 24h-72h

Esquema 5

Síntesis biarilo



Diaryl éter/síntesis de tioéter

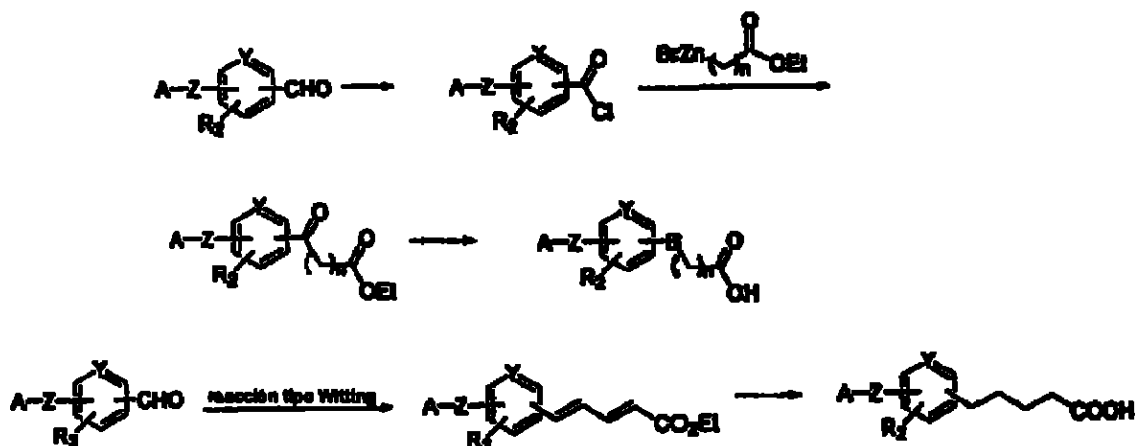


(a) Base/ DMF/ calor. (b) paladio o acoplamiento Cu

Para las síntesis de bifenilo, diaril éter y diaril tioéter, los materiales de partida están disponibles de fuentes comerciales o alternativamente se pueden preparar de una variedad de intermedios conocidos por aquellos expertos en la técnica. La información adicional se puede encontrar en las siguientes referencias: Suzuki, 1995 *Chem. Rev.* 95, 2457; Suzuki, 1999 *J. Organomet. Chem.* 576(1-2), 147-168; Shopfer, 2001, *Tetrahedron*, 57, 3069-3073; Venkataraman, 2002, *Org. Lett.* 16, 2803-2806; Hartwig, 1998, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046-2067 y las referencias citadas aquí.

Esquema 6

Para bifenilos, éter bifenilo/tioéteres

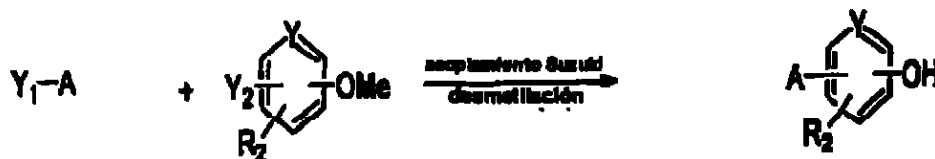


Para los reactivos orgánicos, los materiales de partida están disponibles de fuentes comerciales o alternativamente se pueden preparar de una variedad de intermedios conocidos por aquellos expertos en la técnica. La información adicional se puede encontrar en las siguientes referencias: Rieke, 1991 *J. Org. Chem.* 56, 1445; Rieke, 1997, *Tetrahedron* 53, 1925 y las referencias citadas aquí). Para una reacción tipo Wittig, los materiales de partida están disponibles de fuentes comerciales o alternativamente se pueden preparar de una variedad de

intermedios conocidos por aquellos expertos en la técnica. La información adicional se puede encontrar en las siguiente referencia: Fesik, 1997, *J. Med. Chem.* 40, 3144-3150 y las referencias citadas aquí.

Esquema 7

Síntesis bifenil



$Y_1 = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}; Y_2 = \text{B}(\text{OH})_2$ o boronato

$Y_1 = \text{B}(\text{OH})_2$ o boronato $Y_2 = \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$

Diaril éter/síntesis de tioéter



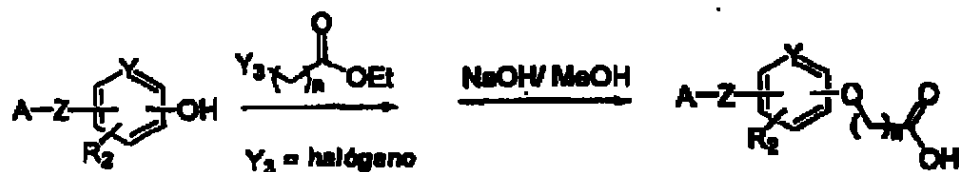
$Y_3 = \text{halógeno}; ZH = \text{OH}, \text{SH}$

(a) $\text{CuCl} / \text{Cs}_2\text{CO}_3 / 2,2,6,6\text{-tetrametilheptano-3,5-diona}$ (b) $\text{HBr} / \text{CH}_3\text{COOH}$ o $\text{BBR}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$

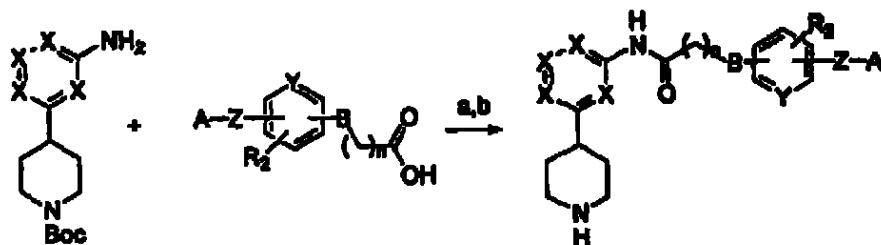
Para la síntesis de bifenilo, diaril éter y diaril tioéter, los materiales de partida están disponibles de fuentes comerciales o alternativamente se pueden preparar de una variedad de intermedios conocidos por aquellos expertos en la técnica. La información adicional se puede encontrar en la siguiente referencia: Suzuki, 1995, *chem. Rev.* 95, 2457; Suzuki, 1999, *J. Organomet. Chem.* 576(1-2), 147-168; Schopfer, 2001, *Tetrahedron*, 57, 3069-3073; Venkataraman, 2002, *Org. Lett.* 16, 2803-2806; Hartwig, 1998, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046-2067 y las referencias citadas aquí.

Para la síntesis de acoplamiento Ullman, los materiales de partida están disponibles de fuentes comerciales o alternativamente se pueden preparar de una variedad de intermedios conocidos por aquellos expertos en la técnica. La información adicional se puede encontrar en la siguiente referencia: Song, 2002, *Org. Lett.* 4, 1623-1626 y las referencias citadas aquí.

Esquema 8

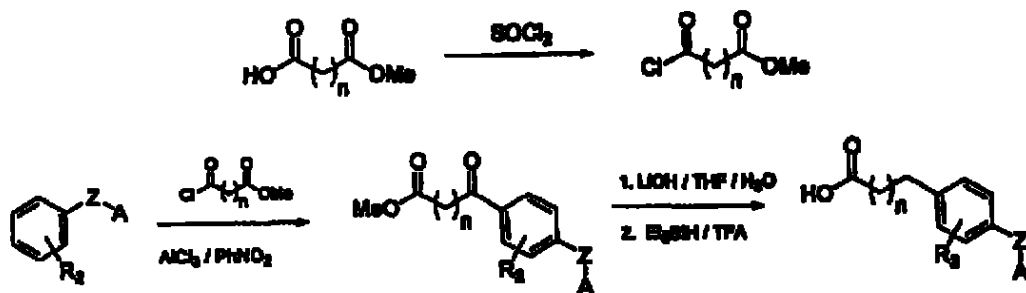


Esquema 9



(a) EDC/DMAP/CH₂Cl₂/DMF/rt 24h. (b) 4M HCl en 1,4-dioxano/rt 1h o TFA/CH₂Cl₂/1-2h

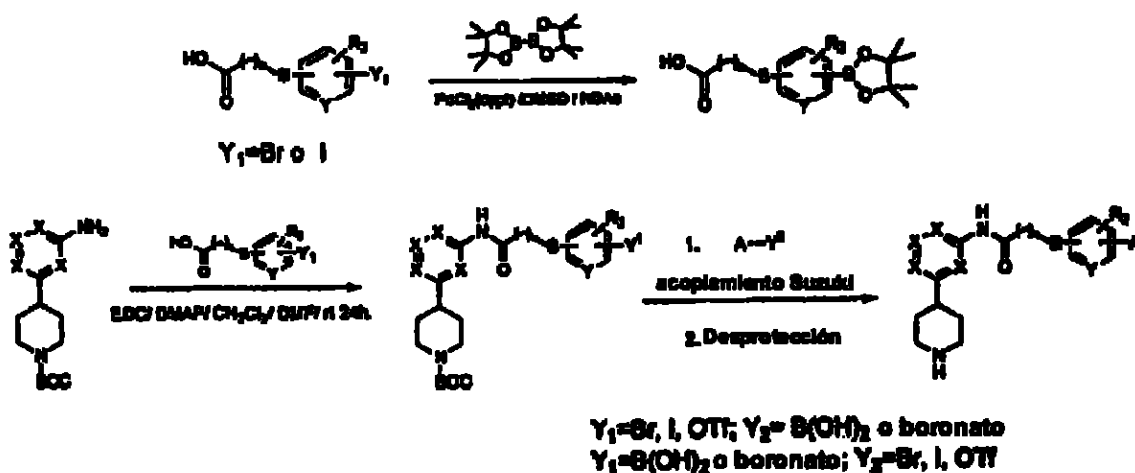
Esquema 10



Z no es CHOH

Los intermedios biaril,, utilizados en el esquema 9, pueden ser alternativamente sintetizados por vía de una ruta Friedel-Crafts utilizando ácidos carboxílicos activados y sistemas de biarilo como se describen en el esquema 10.

Esquema 11



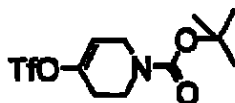
Los biarilos descritos en el esquema 11 se pueden sintetizar vía una ruta Suzuki utilizando ácido borónico/boronatos y haluros de arilo/triflatos como se describió en el esquema 11.

II. Síntesis Detallada de los Ejemplos

Los siguientes ejemplos son con el propósito de ilustrar los métodos útiles para la elaboración de los compuestos de esta invención.

Métodos generales: todas las reacciones fueron desarrolladas bajo atmósfera de nitrógeno y los reactivos, puros o En solventes apropiados, se transfirieron a los recipientes de reacción por vía de jeringa o de técnicas de cánula. Los solventes anhidros fueron comprados Aldrich Chemical Company y utilizados como se recibieron. Los ejemplos descritos en la patente fueron

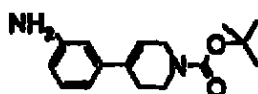
denominados utilizando el programa ACD/Name (versión 4.01, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá). El espectro ^1H RMN y ^{13}C RMN se registro a 300 y 75 MHz, respectivamente (GE QE plus) o a 400 y 100 MHz, respectivamente (bruker Avance) en CDCl_3 como solvente con tetrametilsilano como el estándar interno a menos de que se anote otra cosa. Los cambios químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz, y los patrones de división se describen como sigue: s=singlete; d=doblete; t= triplete q= cuarteto; quinteto; sexteto; septeto; br=amplio; m=multiplete; dd= doblete de dobletes, ddd= doble de dobletes de dobletes, dt= doblete de triplete; td= triplete de doblete; dm= doblete de multipletes. Los análisis elementales fueron desarrollados en los laboratorios Robertson Microlit, Inc. A menos de que se anote otra cosa, el espectro de masa fue obtenido utilizando ionización de electrorociado (ESMS, Micromass Platform II or Quattro Micro) y $(\text{M} + \text{H})^+$ o se reporta $(\text{M} - \text{H})^-$. La cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo sobre platos de vidrio prrecubiertos con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm, EM Separations Tech.). El TLC preparativo fue llevado acabo sobre láminas de vidrio prrecubiertas con sílica gel GF (2 mm, Analtech). La cromatografía de columna de destello se desarrolló sobre sílica gel Merck 60 (230-400 maya). Los puntos de fusión (mp) se determinaron en tubos capilares abiertos sobre un aparato Mel-Temp y están sin corregir. Los experimentos de microondas fueron llevados acabo utilizando un Biotage Emyrs OptimizerTM o Smithcreator. Cartucho de elusión de unión: cartucho de extracción de fase sólida de sílica y soluto con grupos silanol sobre la superficie de la partícula de sílice se suministra por Argonaut Technologies.



TERC-BUTIL 4-[(TRIFLUOROMETIL)SULFONIL]OXI-3,6-DIHIDRO-1(2H)-

PIRIDINO CARBOXILATO: n-butil litio (17.6 ml, 44.2 mmol, 2.5 M en hexanos)

Se agregaron a una solución de disopropilamina (96.2 mL, 44.2 mmol) en THF de anhidros (40.0 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y Terc-butil 4-oxo-1-piperidinocarboxilato (Aldrich Chemical Company, 7.97 g, 40.0 mmol) en THF (40.0 mL) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción, que se agitó entonces durante 30 minutos. Tf_2NPh (42.0 mmol, 15.0g en THF (40.0 mL) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se redisolvió en hexanos: EtOAc (9:1), se pasó a través de un tarugo alúmina y el tarugo alúmina se lavó con hexanos: EtOAc (9:1). Los extractos combinados se concentraron *in vacuo* para producir el producto deseado (16.5 g) que estaba contaminado con algo del material de partida Tf_2NPh : ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (s, 1H), 4.05 (dm, 2H, $J = 3.0$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.45 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

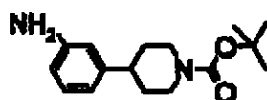


TERC-BUTIL

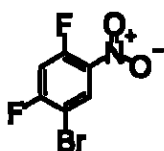
4-(3-AMINOFENIL)-3,6-DIHIDRO-1(2H)-PIRIDINO

CARBOXILATO: una mezcla desgasificada de solución de Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (4.20 mL), Terc-butil 4-[(trifluorometil) sulfonil]oxi-3,6-dihidro-1(2H)-piridino carboxilato (0.500 g, 1.51 mmol), Hemisulfato de ácido 3-aminofenilborónico (0.393 g, 2.11 mmol), cloruro de litio (0.191 g, 4.50 mmol) y tetraquea-trifenilfosfino paladio (0.080 g, 0.075 mmol) en dimetoxietano (5.00 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas bajo Argon. La capa orgánica de las

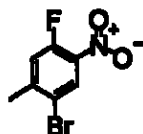
mezclas de reacción enfriada se separó y la capa acuosa se lavó con etil acetato (3 x 50mL). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo fue cromatografiado (sílica, hexanos: EtOAc: diclorometano 6:1:1 con 1% de isopropilamina) para dar el producto deseado (0.330g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (t, 1H, J= 7.60Hz), 6.78 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.69 (t, 1H, J=2.0Hz), 6.59 (dd, 1H, J=7.60Hz), 6.01 (br, 1H), 4.10-4.01 (d, 2H, J = 2.04 Hz), 3.61 (t, 2H, J= 5.6 Hz), 2.52- 2.46 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ESMS m/e: 275.2 (M + H)⁺. Anal. Calc. Para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70.04; H, 8.08; N, 10.21. Found: C; 69.78; h, 7.80; N, 9.92.



TERC-BUTIL 4-[3-(AMINO)FENIL]-1-PIPERIDINO CARBOXILATO: Una mezcla de terf-butil 4-(3-aminofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridino carboxilato (3.10 g, 11.3 mmol) y 10% de Pd/C (1.00 g) en etanol (100 mL) se hidrogena a temperatura ambiente utilizando un método de balón durante 2 días. La mezcla de reacción se filtra a través de Celita y se lava con etanol. Los extractos de etanol combinados se concentraron en vacío y el residuo se cromatografía sobre sílice (diclorometano: metanol: isopropilamina 95:5:1) para dar el producto deseado (2.63 g, 84%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.60-6.59 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.89-1.52 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); ESMS m/e: 277.2 (M + H)⁺.

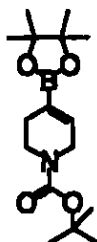


1-BROMO-2,4-DIFLUORO-5-NITROBENCENO: a una mezcla a 0° C de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (20.0 g; 11.7 mL; 0.100 mol) y H₂SO₄ (76.8 mL) se agrega HNO₃ (68.0 mL) durante 45 min a tal proporción que la temperatura interna es < 7° C. La mezcla resultante se agita durante 1 h a 0° C, se vierte en agua de hielo (400 mL), se agita vigorosamente durante 2-3 min y se extrae con CH₂Cl₂ (400 mL). El extracto de CH₂Cl₂ se lava con agua salobre (1 X 500 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se evapora para dar el producto como un aceite amarillo (23.5 g, 95%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (ddd, J = 0.3, 7.8, 9.9 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

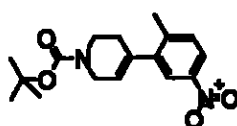


2-BROMO-5-FLUORO-4-NITRO TOLUENO: a una mezcla refluente de tetrafluoroborato de nitronio (11.6 g; 87.0 mmol) y CH₂Cl₂ (60.0 mL) se agrega 2-bromo-5-fluoro tolueno (15.0 g, 10.0 mL, 79.0 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agita a reflujo durante 4.5 h, se enfría y se vierte en agua de hielo (150 mL). La porción acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (1 X 150 mL). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se lavan con agua salobre (100 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan para dar 18.3 g de un producto crudo que se trata con hexano y se evapora hasta la aparición de los cristales. La mezcla se enfría a -70° C y el hexano se decanta del sólido resultante. El hexano residual se remueve mediante evaporación para dar 9.77 g del producto como un semi sólido (53%). Los licores

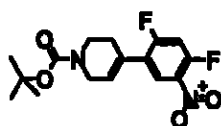
madre se evaporan y se purifican mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 2% EtOAc en hexano). La evaporación de las fracciones apropiadas da 1.0 g del producto (59% en total). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3H), 7.20 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H).



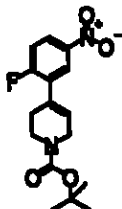
TERC-BUTIL 4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)-3,6-DIHIDRO-1(2H)-PIRIDINOCARBOXILATO: A un recipiente RB de 50-mL RB, cargado con bis(pinacolato)diboro (422 mg, 1.66 mmol), KOAc (444 mg, 4.53 mmol), PdCl_2dppf (37.0 mg, 3.00 mol %) y dppf (25.0 mg, 3.00 mol %) se agrega una solución de Terc-butil 4-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato (500 mg, 1.51 mmol) en 1,4-dioxano (10.0 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla se calienta a 80° C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de Celita y la celita se lava con EtOAc (3 x 20 mL). Los filtrados se concentran en vacío. El residuo resultante se disuelve en EtOAc y se lava con H_2O y agua salobre, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de destello (1:9 EtOAc: hexano) para dar Terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato (355 mg, 76%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.60-6.34 (br, 1H), 4.06-3.86 (br, 2H), 3.55-3.34 (br, 2H), 2.35-2.09 (br, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (s, 12H); ESMS m/e: 310.4 (M + H) $^+$.

**TERC-BUTIL 4-(5-NITRO-2-METILFENIL)-3,6-DIHIDRO-1(2H)-PIRIDINO**

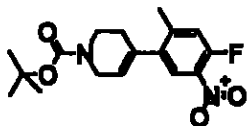
CARBOXILATO: A una solución de 2-bromo-1-metil-4-nitrobenceno (14.0 g, 64.8 mmol) y DMF (400 mL) se agrega Terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato (20.0 g; 64.8 mmol), K_2CO_3 (27.0 g; 194 mmol) y $PdCl_2dppf \cdot CH_2Cl_2$ (3.20 g; 3.90 mmol; 6 mol % carga de catalizador). La mezcla resultante se calienta a 80° C bajo nitrógeno durante 6 h, se enfría a temperatura ambiente, se le permite permanecer durante 18 h y luego se enfría a 4° C. Sea agrega agua (400 mL) durante 10 min a tal proporción que la temperatura es de < 35° C. Se agrega EtOAc (400 mL), la mezcla se agita durante 15 min y se remueve la capa EtOAc. Este procedimiento de extracción se repite con EtOAc (2 X 400 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua (800 mL) y NaCl acuoso saturado (320 mL), se filtra a través de almohadilla de Celita®, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora para dar un residuo oscuro que se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 70:30 hexano/EtOAc). La evaporación de las fracciones apropiadas da 22.0 g del producto como un sólido, que se utiliza en la siguiente etapa. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (s, 9H), 2.30-2.39 (m, 5H), 3.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 5.60-5.66 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H).



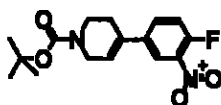
TERC-BUTIL 4-(5-NITRO-2,4-DIFLUOROFENIL)-3,6-DIHIDRO-1(2H)-PIRIDINO CARBOXILATO: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.44-2.52 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.07-4.12 (m, 2H), 6.01-6.07 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H).



TERC-BUTIL 4-(5-NITRO-2-FLUOROFENIL)-3,6-DIHIDRO-1(2H)-PIRIDINO CARBOXILATO: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 2.48-2.55 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.08-4.13 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.2, 9.9$ Hz, 1H), 8.09-8.20 (m, 2H).

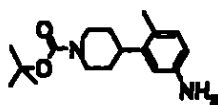


TERC-BUTIL 4-(5-NITRO-4-FLUORO-2-METILFENIL)-3,6-DIHIDRO-1(2H)-PIRIDINO CARBOXILATO: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.57-2.74 (m, 5H), 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

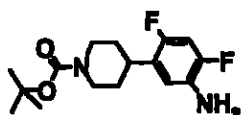


TERC-BUTIL 4-(3-NITRO-4-FLUOROFENIL)-3,6-DIHIDRO-1(2H)-**PIRIDINO**

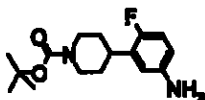
CARBOXILATO: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.48-2.56 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 6.10-6.16 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H (oscurecido por solvente)), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.03 (dd, $J = 2.4, 6.9$ Hz, 1H).

**TERC-BUTIL 4-(5-AMINO-2-METILFENIL)-1-PIPERIDINOCARBOXILATO:**

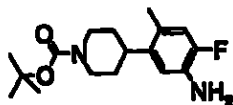
Una mezcla de *Terc*-butil 4-(5-nitro-2-metilfenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piperidinocarboxilato (22.0 g), etanol (absoluto, 300 mL) y 10% de Pd-C (2.00 g) se mantuvo a 55-60 psi bajo una atmósfera de hidrógeno durante 66 h. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite verde crudo (55% de conversión mediante ^1H RMN). A la solución de aceite y etanol (300 mL) se agrega 10% de Pd-C (2.00 g) y La mezcla resultante se mantiene a 55-60 psi bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 h 15 min. La mezcla se filtra a través de Celita® y la torta se lava con etanol (200 mL) y EtOAc (100 mL). El filtrado se concentra, se diluye con EtOAc (500 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para dar 18.4 g de un aceite que se disuelve en EtOAc (10 mL) y hexanos (350 mL) y se le permite permanecer a 5° C durante 18 h. La mezcla resultante se filtra para dar 13.4 g del producto como un sólido (71% rendimiento durante 2 etapas). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 1.50-1.63 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.51-2.86 (m, 3H), 3.53 (bs, 2H), 4.18-4.30 (m, 2H), 6.47 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

**TERC-BUTIL****4-(5-AMINO-2,4-DIFLUOROFENIL)-1-**

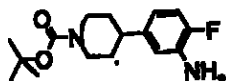
PIPERIDINOCARBOXILATO: Una mezcla de *Terc*-butil 4-(5-nitro-2,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato (128.0 g, 53.0 mmol), etanol (720 mL) y 10% de Pd-C (50% agua en peso, 3.20 g) se mantiene a 60 psi bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtra a través de almohadilla de Celita® y la almohadilla de Celita® se lava con etanol (4 X 25 mL). El filtrado se concentra para dar 17.0 g de un aceite espeso que se seca además bajo vacío durante varias horas. Los hexanos (125 mL) se agregan y la mezcla se enfría a 5° C durante 30 min con agitación vigorosa. El sólido resultante se recolecta mediante filtración y la torta sólida se lava con los licores madre luego con hexanos fríos (50 mL) y se seca para dar 15.5 g del producto como un sólido beige (94% rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.49-1.63 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 3H), 3.30-3.80 (brs, 2H), 4.14-4.30 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 7.5, 9.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 9.9 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -134.55, -134.52, -134.48, -129.51 (t, J = 8.5 Hz).

**TERC-BUTIL****4-(5-AMINO-2-FLUOROFENIL)-1-****PIPERIDINOCARBOXILATO:**

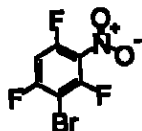
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.73-2.98 (m, 3H), 3.51 (br s, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 6.44-6.51 (m, 2H), 6.76-6.85 (m, 1H); ¹⁹F RMN (282 MHz; CDCl₃) δ -133.11, -133.09, -133.07, -133.05, -133.04.

**TERC-BUTIL****4-(5-AMINO-4-FLUORO-2-METILFENIL)-1-**

PIPERIDINOCARBOXILATO: ^1H RMN (300 MHz: CDCl_3) δ 1.43-1.60 (m, 11H), 1.69 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.67-2.86 (m, 3H), 3.52-3.86 (br s, 2H), 4.16-4.32 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz; CDCl_3) δ -139.28. -139.24. -139.23. -139.20.

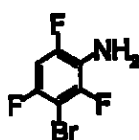
**TERC-BUTIL****4-(5-AMINO-4-FLUOROFENIL)-1-****PIPERIDINOCARBOXILATO**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 4.16-4.28 (m, 2H), 6.47-6.53 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 10.8$ Hz, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz- CDCl_3) δ -139.01 a -139.10.

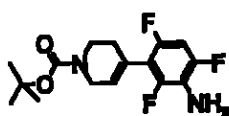


1-BROMO-3-NITRO-2,4,6,-TRIFLUOROBENCENO: a una mezcla enfriada (1.3°C) de 1-bromo-2,4,6-trifluorobenceno (30.0 g; 142 mmol) y H_2SO_4 (115 mL) se agrega HNO_3 (68%; 102 mL) durante 1 h 25 min a tal proporción que la temperatura interna es de $< 8^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agita durante 1 h 50 min

a 0° C (temperatura a 1 h 50 min = 4.6° C), se vierte sobre hielo (1200 mL) y agua (650 mL), se agita vigorosamente durante 30 min y se extrae con CH₂Cl₂ (3 X 600 mL). Los extractos CH₂Cl₂ se combinan, se lavan con agua (2 X 600 mL), se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar el producto como un aceite amarillo claro (35.0 g, 99% rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (ddd, J = 2.4, 7.8, 9.3 Hz, 1H): ¹⁹F RMN (282 MHz: CDCl₃) δ -116.20 a -116.10 -107.73 a -107.71 -93.80 a -93.70.

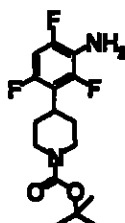


3-AMINO-1-BROMO-2,4,6-TRIFLUOROBENCENO: Una mezcla de 1-bromo-3-nitro-2,4,6-trifluorobenceno (15.1 g; 59.0 mmol), etanol (590 mL), ciclohexeno (177 mL) y Pd(OH)₂ (5.90 g) se calienta a 80-85° C (temperatura externa) bajo nitrógeno durante 2 h 5 min (T. interna = 70° C). La mezcla se enfría a 30° C, se filtra a través de una almohadilla de Celita® y se lava con EtOAc (200 mL) y etanol (200 mL). El filtrado amarillo se concentra y se seca bajo alto vacío a 60° C para dar 11 g del producto como un sólido (83% rendimiento). ¹H RMN (300 MHz; CDCl₃) δ 3.60-3.80 (br s, 2H), 6.76 (ddd, J = 2.4, 8.4, 10.2 Hz, 1H): ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -120.44 a -120.49, -131.20 a -131.28, -124.72 a -124.78.



TERC-BUTIL 4-(3-AMINO-2,4,6-TRIFLUOROFENIL)-3,6-DIHIDRO-1(2H)-PIRIDINOCARBOXILATO: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H), 2.33-2.41

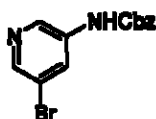
(m, 2H), 3.61 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.03–4.07 (m, 2H), 5.74–5.81 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J = 2.4, 9.6, 10.5$ Hz, 1H).



TERC-BUTIL

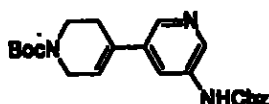
4-(3-AMINO-2,4,6-TRIFLUOROFENIL)-1-

PIPERIDINOCARBOXILATO: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.60–1.70 (m, 2H), 1.88–2.06 (m, 2H), 2.68–2.84 (m, 2H), 2.97–3.10 (m, 1H), 3.48–3.60 (m, 2H), 4.15–4.32 (m, 2H), 6.54–6.67 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz; CDCl_3) δ -133.53 a-133.52, -127.48 (d, $J = 10.7$ Hz).

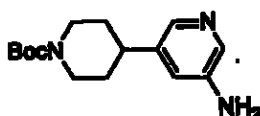


BENCIL 5-BROMO-3-PIRIDINIL CARBAMATO: a una suspensión de ácido 5-bromonicotínico (20.0 g, 99.0 mmol) en tolueno (200 mL) se agrega difenilfosforil azida (25.6 mL, 118.8 mmol) y Et_3N (16.6 mL, 118.8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se agrega alcohol bencilico (15.4 mL, 148.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h luego se refluje durante toda la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con H_2O , NaHCO_3 y agua salobre, se seca sobre MgSO_4 y se concentra. La purificación mediante cromatografía de destello (15–50% EtOAc / Hexano) suministra 22.2 g (72.5 mmol, 73 %) de bencil 5-

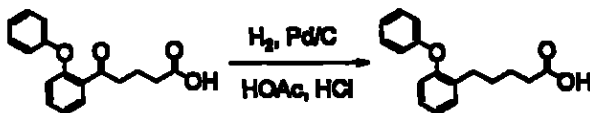
bromo-3-piridinilcarbamato: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39-8.32 (m, 2H), 8.29 (s, 1 H), 7.45-7.32 (m, 5 H), 6.94 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H); ESMS m/e: 307.0 (M + H) $^+$.



TERC-BUTIL 4-{5-[(FENILMETOXI)CARBONILAMINO]-3-PIRIDIL}-1,2,5,6-TETRAHIDROPIRIDINOCARBOXILATO: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38-8.30 (m, 2 H), 8.10-7.97 (m, 1 H), 7.47-7.31 (m, 5 H), 7.14 (s, 1 H), 6.10 (s, 1H), 5.22 (s, 2 H), 4.16-4.03 (m, 2 H), 3.71-3.57 (m, 2 H), 2.57-2.42 (m, 2H), 1.49 (s, 9 H); ESMSm/e: 410.2 (M+H) $^+$.

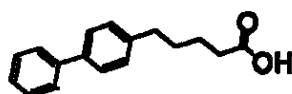


TERC-BUTIL4-(5-AMINO-PIRIDINIL-1-PIPERIDINOCARBOXILATO: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.95 (m, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.39-4.09 (br, 2 H), 3.90-3.50 (br, 2 H), 2.88-2.68 (m, 2 H), 2.67-2.52 (m, 1 H), 1.88-1.71 (m, 2 H), 1.68-1.49 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H); ESMS m/e: 278.3 (M + H) $^+$.

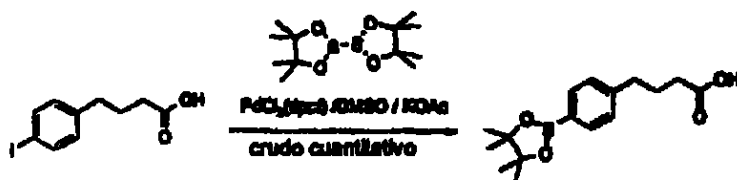


Ácido 5-(2-fenoxfenil)-valérico: A una solución de ácido 5-(2-fenoxfenil)-5-oxo-valérico (Rieke Metals, Inc.) (500 mg, 1.8 mmol) en ácido acético (4 mL) a temperatura ambiente se agrega Pd/C (10%, 50 mg) y 0.2 mL de HCl (conc.). La mezcla resultante luego se hidrogena (temperatura ambiente, 100 psi, durante

toda la noche). La mezcla de reacción se filtra a través de Celita y el solvente se remueve en vacío. El residuo se expone a alto vacío durante toda la noche para remover las cantidades de trazas de ácido acético. El producto crudo se utiliza en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (500 mg, 1.8 mmol, rendimiento cuantitativo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.21 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.96-6.83 (m, 3H), 2.65 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.34 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.73-1.59 (m, 4H); ESI-MS m/e : 269.4 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

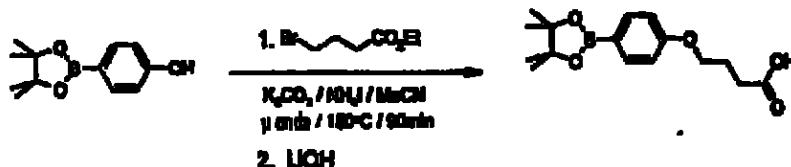


Ácido 5-(4-bifenilil) valérico: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.06 (m, 9H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 4H).



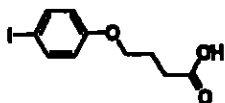
Ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxil]butanoico:

Ácido 4-(4-yodofenil)butanoico (40.0 mg, 0.130 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-1,3,2-dioxaborolano (bis(pinocolato)diboron) (33.3 mg, 0.150 mmol), acetato de potasio (54.1 mg, 0.550 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (5.60 mg, 5 mol %) en dimetilsulfóxido (1.50 mL) se calienta a 100° C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío para dar un aceite oscuro. El residuo se diluye con EtOAc se filtra y el filtrado se concentra en vacío para dejar el ácido crudo (38,0 mg 95%). ESMS m/e : 291.2 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

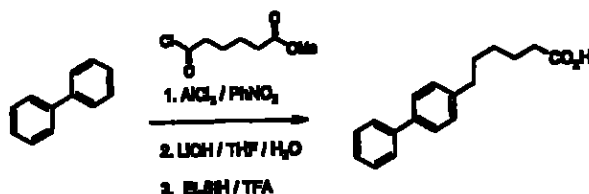


Ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butanoico:

una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, (2.00 g, 10.0 mmol), etil 4-bromobutanoato, (2.00 mL, 14.9 mmol), K_2CO_3 (2.40 g, 17.0 mmol), NH_4I (1.00 g, 7.00 mmol) y acetonitrilo (14 mL) se calienta a 140° C durante un total combinado de 90 min con monitoreo periódico. La mezcla de reacción se particiona entre agua (100 mL) y dietiléter (50 mL), se separa y se lava con dietiléter (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, luego se concentran en vacío para dejar un aceite amarillo. El producto crudo se purifica sobre un cartucho de elusión de unión (70 g, desarrollado dos veces) eluyendo con pentano seguido por pentano: dietiléter, 4:1 luego 1:1 para dar etil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butanoato como un aceite incoloro, (1.17 g, 35%). 1H RMN ($CDCl_3$), δ 7.73 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). Etil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butanoato (1.17 g, 3.50 mmol) se disuelve en etanol (10 mL) y se agrega hidróxido de litio (1 M, 10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h luego se acidifica con ácido clorhídrico (1 M, 25.0 mL). La mezcla acuosa se extrae con EtOA (3x20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío para dar ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butanoico como un sólido blanco (0.906 g, 96%). 1H RMN ($CDCl_3$), δ 7.65 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 4.04 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).



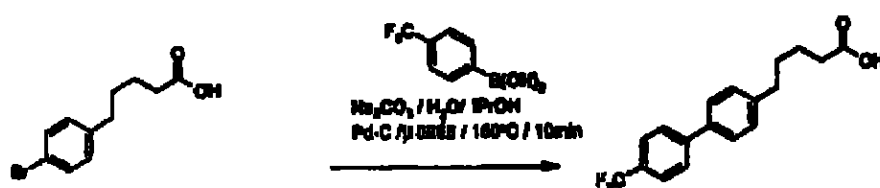
Ácido 4-(4-yodofenoxi)butírico también se prepara de 4-yodofenol y etil 4-bromobutanoato mediante la misma metodología para preparar ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butanoico. ^1H RMN (CD_3OD), δ 7.54 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 3.99 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.04 (m 2H).



Ácido 6-(4-fenilfenil)hexanoico: Se agrega Metil 5-(clorocarbonil)pentanoato (2.00 g, 11,2 mmol) a una solución enfriada ($\sim 5^\circ\text{C}$) de fenilbenceno (bifenil) (0.580 g, 3.73 mmol) en nitrobenceno (15 mL). Se agrega tricloruro de aluminio (2.99 g, 22.4 mmol) en porciones a la mezcla de reacción, la agitación se continua durante 16 h a temperatura ambiente, y luego la mezcla se verte sobre hielo desmenuzado (50 mL). La mezcla de reacción se le permite permanecer durante 1 hora, la mezcla bifásica se separa, y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido clorhídrico (2 x, 0.1 M), luego con solución de carbonato de sodio (2 x, 5%) y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío para dejar un sólido tostado pálido. El producto crudo se disuelve en tetrahidrofurano (10 mL) y se agrega hidróxido de litio (0.82 M, 5 mL) y la mezcla se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío, y el residuo acuoso se extrae con diclorometano luego EtOAc, entonces se acidifica con ácido clorhídrico (0.1M). La

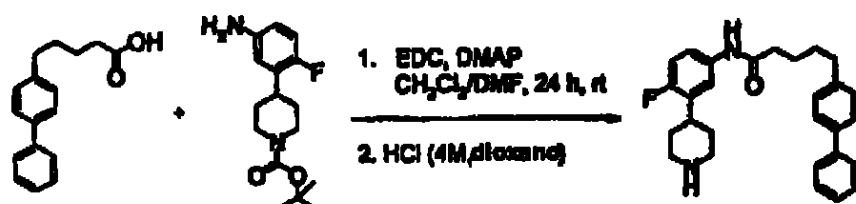
JLL

fase acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc (3x), los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para dar ácido 6-oxo-6-(4-fenilfenil)hexanoico como un sólido de color crema (0.220 g, 21%). ESMS m/e: 283.2 (M-H)⁻; ¹H RMN (CDCl₃), δ 8.03 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 2H) 7.40 (m, 1H), 3.04 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.2 Hz, 2H) 1.84 (m, 2H), 1.77 (m, 2H). Se disuelve ácido 6-oxo-6-(4-fenilfenil)hexanoico (0.220 g, 0.780 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) y trietilsilano (0.310 mL, 1.25 mmol) se agrega gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a 55° C, bajo nitrógeno durante 72 h, luego se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío para dejar un sólido aceitoso. El producto crudo se particiona entre solución de bicarbonato de sodio saturado y dietiléter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico, se extrae con dietiléter (3x10 mL), los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío para dejar ácido 6-(fenilfenil)hexanoico como un sólido tostado pálido (105 mg, 50%). ESMS m/e: 267.0 (M-H)⁻; ¹H RMN (CDCl₃), δ 7.58 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 1H) 7.24 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).



Ácido 5-{4-[4-(Trifluorometil)fenil]fenil}pentanoico: Una mezcla de ácido 5-(4-bromofenil)pentanoico (300 mg, 1.17 mmol), ácido 4-(trifluorometil)-bencenoborónico (243 mg, 1.28 mmol), carbonato de sodio (154 mg, 1.41 mmol), agua (1.55 mL) e isopropanol (0.220 mL) se calientan a 150° C durante 10 min. La mezcla de reacción se particiona entre agua y EtOAc, la fase orgánica se separa,

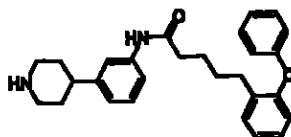
se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacio para dar ácido 5-{4-[4(trifluorometil)fenil]fenil}pentanoico como un sólido (120 mg, 32%). ESMS m/e: 321.3 (M-H)⁻; ¹H RMN (CDCl₃), δ 7.67 (s, 4H), 7.51 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.72 (m, 4H).



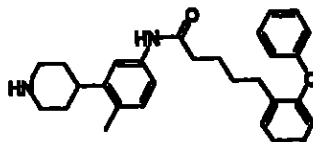
***N*-(4-fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida:** ácido 5-(4bifenilil)valérico (0.20 mmol, 50 mg), EDC (100 mg, 0.52 mmol), DMAP (15 mg, 0.12 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂/DMF (10:1) se agitan durante 15 minutos seguido por la adición de Terc-butil 4-(5-amino-2-fluorofenil)-1-piperidinocarboxilato (0.17 mmol, 50 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se aplica directamente a TLC preparativo (sin ningún trabajo) (gel de sílice, 1:1 hexano/EtOAc) para lograr el Terc-butil 4-{2-fluoro-5-[5-(4-fenilfenil)pentanoilamino]fenil}piperidinocarboxilato. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.33-4.13 (br, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.89-2.60 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.2Hz), 1.85-1.04 (m, 9H); ESI-MS m/e: 529.5 (M - H)⁻. El Terc-butil 4-{2-fluoro-5-[5-(4-fenilfenil)pentanoilamino]fenil}piperidinocarboxilato de la etapa previa se trata con HCl 4M en dioxano (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La remoción del solvente en vacio y la purificación sobre TLC de sílice (gel de sílice, NH₃ 2M /MeOH: EtOAc, 1:4) (11.6 mg, 15% en dos etapas) logra un *N*-(4-fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H),

7.35-7.27 (m, 1H), 7.25-7.18 (m 3H), 6.97-6.89 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H). 2.66 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.2Hz), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 4H); ESI-MS m/e: 431.3 (M + H)⁺.

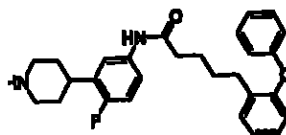
Los siguientes compuestos se preparan análogamente:



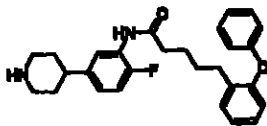
5-(2-fenoxifenil)-N-(3-(4-piperidil)fenil)pentanamida: Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e: 429.4 (M + H)⁺.



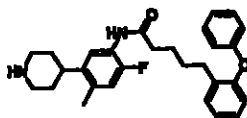
N-(4-Metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-(2-fenoxifenil)pentanamida: Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e: 443.4 (M + H)⁺.



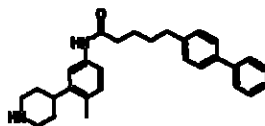
N-(4-Fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-5-(2-fenoxifenil)pentanamida: Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e: 447.3 (M + H)⁺.



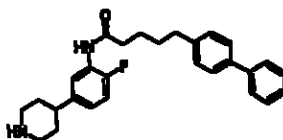
***N*-(2-Fluoro-5-(4-piperidil)fenil)-5-(2-fenoxifenil)pentanamida:** Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e: 447.3 (M + H)⁺.



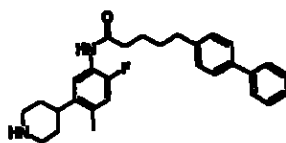
***N*-(2-Fluoro-4-metil-5-(4-piperidil)fenil)-5-(2-fenoxifenil)pentanamida:** Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e: 461.3 (M+H)⁺.



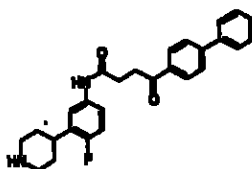
***N*-(4-Metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida:** Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e: 427.3 (M + H)⁺.



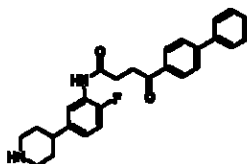
***N*-(2-Fluoro-5-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida:** Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e : 431.3 (M + H)⁺.



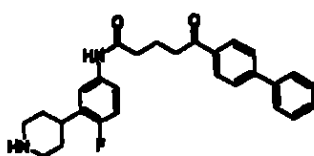
***N*-(2-Fluoro-4-metil-5-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida:** Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e : 445.3 (M+H)⁺.



***N*-(4-fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-4-oxo-4-(4-fenilfenil)butanamida:** Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e : 431.3 (m+H)⁺.



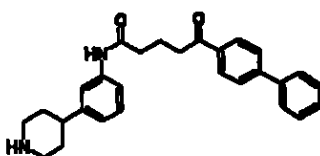
***N*-(2-fluoro-5-(4-piperidil)fenil)-4-oxo-4-(4-fenilfenil)butanamida:** Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e : 431.3 (M+H)⁺.



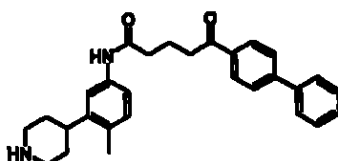
***N*-(4-fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-5-oxo-5-(4-fenilfenil)pentanamida:**

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS

m/e: 445.3 (M+H)⁺.



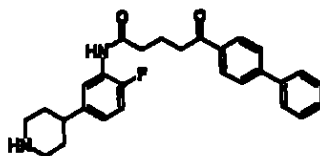
5-oxo-5-(4-fenilfenil)-N-(3-(4-piperidil)fenil)pentanamida: Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS *m/e*: 427.3 (M + H)⁺.



***N*-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-oxo-5-(4-fenilfenil)pentanamida:**

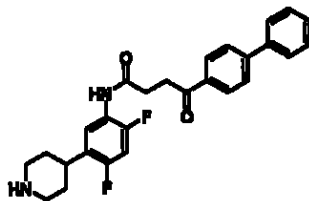
Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS

m/e: 441.3 (M+H)⁺.

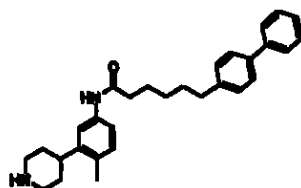


***N*-(2-fluoro-5-(4-piperidil)fenil)-5-oxo-5-(4-fenilfenil)pentanamida:**

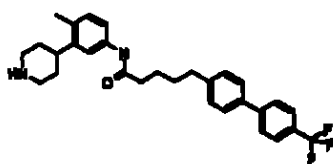
Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS
m/e: 445.2 (M+H)⁺.

***N*-(2,4-difluoro-5-(4-piperidil)fenil)-4-oxo-4-(4-fenilfenil)butanamida:**

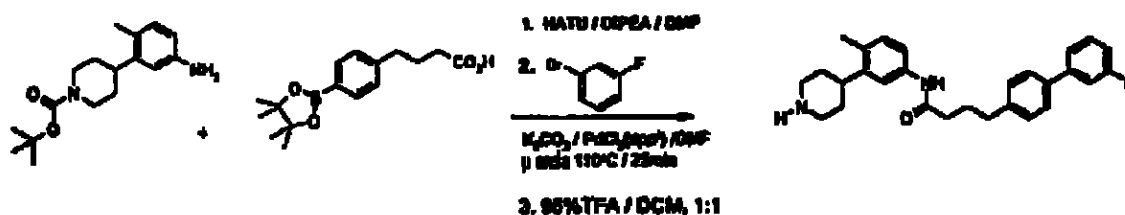
Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS
m/e: 449.2 ((M+H)⁺.



***N*-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-6-(4-fenilfenil)hexanamida:** Preparado de
acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 9. ESI-MS m/e: 441.3 (M
+ H)⁺.

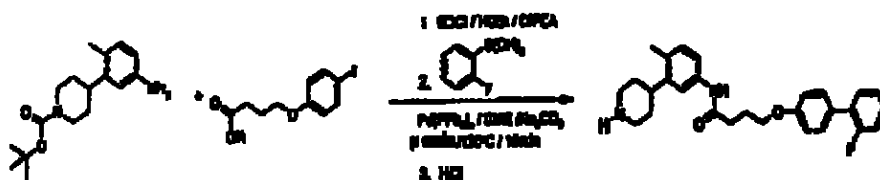


***N*-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-
fenil}pentanamida:** Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el
Esquema ESI-MS m/e: 495.1 (M + H)⁺.



4-[4-(3-fluorofenil)fenil]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida: Una mezcla de *Terc*-butil 4-(3-amino-6-metilfenil)piperidinocarboxilato (39.6 mg, 0.130 mmol), ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]butanoico, (38.0 mg, 0.130 mmol), hexafluoruro fosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-ammonio (HATU, 54.3 mg, 0.140 mmol) y diisopropiletilamina (68,0 μ L, 0.390 mmol) en dimetilformamida (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra en vacío, se disuelve en EtOAc (20 mL) y se lava con bicarbonato de sodio (saturado, 10 mL) y agua (2x10 mL) luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío para dar una goma. Purificación sobre gel de sílice (gel de sílice 60, 40 mL) eluyendo con ciclohexano: EtOAc, 8:1, luego 4:1 para dar *Terc*-butil 4-(2-metil-5-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]butanoilamino}fenil)piperidinocarboxilato como un aceite amarillo (39.0 mg, 53%). ESI-MS m/e : 563.3 ($M+H$)⁺. Una solución desgasificada de *Terc*-butil 4-(2-metil-5-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]butanoilamino}fenil)piperidina carboxilato (19.0 mg, 0.033 mmol) en dimetilformamida (0.8 mL), se agrega a una mezcla de 3-fluorobromobenceno (6.55 mg, 0.370 mmol), 1,1'-Bis-(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaladio (3.30 mg, 8 mol %) y solución de carbonato de cesio (2M, 50 μ L) y la mezcla resultante se calienta en el microondas a 110° C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentra en vacío luego se particiona entre agua (20 mL) y EtOAc (2x10 mL). La fase orgánica se separa, se lava con agua (2x20 mL), se seca sobre sulfato de

sodio y se concentra en vacío para dar una goma. La purificación del producto crudo sobre gel de sílice (gel de sílice 60, 20 mL) eluyendo con ciclohexano: EtOAc, 85:15 luego 4:1 da Terc-butil 4-(5-{4-[4-(3-fluorofenil)fenil]butanoilamino}-2-metilfenil)piperidino carboxilato (13.0 mg, 73%). ESI-MS m/e : 431.3 ($M-C_5H_8O_2+H$)⁺. El Terc-butil 4-(5-{4-[4-(3-fluorofenil)fenil]butanoilamino}-2-metilfenil)piperidino carboxilato resultante se disuelve en diclorometano (0.8 mL) y ácido trifluoroacético (95%, 0.8 mL) se agrega y la mezcla de reacción se agita durante 2 h, luego se concentra en vacío. El residuo se redisuelve en acetonitrilo (1 mL), ácido clorhídrico (1 M, 1 mL) se agrega, y la mezcla de reacción se concentra en vacío para dar clorhidrato de 4-[4-(3-fluorofenil)fenil]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida como un sólido blanco (11.2 mg, 98%). ESMS m/e : 431.2 ($M+H$)⁺; ¹H RMN (CD₃OD) δ 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.40 (m, 2H) 7.30 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (d $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.49 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.17 (td, $J=12.7, 2.8$ Hz, 2H), 3.11 (tt, $J=12.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (cuarteto, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.93 (m, 4H).



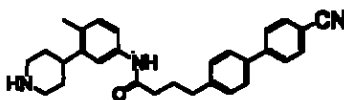
4-[4-(2-fluorofenil)fenoxi]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida:

Una mezcla de Terc-butil 4-(3-amino-6-metilfenil)piperidinocarboxilato (436 mg, 1.50 mmol), ácido 4-(4-yodofenoxi)butanoico (460 mg, 1.50 mmol) clorhidrato de 1-[3-25 dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida (370 mg, 1.90 mmol), y HOBt (320 mg, 2.30 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se particiona entre agua (80 mL) y dietiléter

(3x20 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío para dejar un aceite amarillo. La purificación del producto crudo sobre un cartucho SPE (5 g) eluyendo con pentano seguido por pentano: dietiléter, 1:1, luego 1:4 luego 100% de dietiléter da Terc-butil 4-{5-[4-(4-yodofenoxi)butanoilamino]-2-metilfenil}piperidinocarboxilato como una espuma coloreada crema (514 mg, 59%). ESMS m/e: 579.2 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.54 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H), 4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.55 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.73 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). Terc-Butil 4-{5-[4-(4-yodofenoxi)butanoilamino]-2-metilfenil}piperidinocarboxilato y ácido 2-fluorobencenoborónico (35 mg, 0.250 mmol), tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (12.0 mg, 10 mol %), carbonato de sodio acuoso (2 M, 1 mL) y dimetoxietano (2 mL) se calienta en el microondas a 120° C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluye con agua (2 mL), se extrae con acetato de etilo (3 x 0.5 mL) y las fases orgánicas combinadas se soplaron utilizando nitrógeno. La goma resultante se purifica sobre un cartucho SPE (5 g) eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo, 9:1 luego 3:2 para dar el Terc-butil 4-(5-{4-[4-(2-fluorofenil)fenoxi]butanoilamino}-2-metilfenil)piperidinocarboxilato (60.0 mg, cuantitativo). ESMS m/e: 447.3 (M-C₅H₉O₂+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.47 (2H, m), 7.40 (1H, td, J=7.7, 1.9 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.28 (1H, m), 7.24 (2H, m), 7.18 (1H, td, J=7.7, 1.2 Hz), 7.13 (1H, ddd, J=10.8, 8.1, 1.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.97 (2H, m), 4.26 (2H, amplio s), 4.11 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.80 (3H, m), 2.59 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.30 (3H, s), 2.24 (2H, m), 1.73 (2H, amplio d, J=12.3 Hz), 1.60 (2H, qd, J=12.3, 3.8 Hz), 1.48 (9H, s). La amida se disuelve en diclorometano (1 mL) y se agrega ácido trifluoroacético (1 mL). La solución resultante es orbitalmente agitada durante 1 h, luego soplada utilizando nitrógeno para dar un aceite. La purificación sobre un

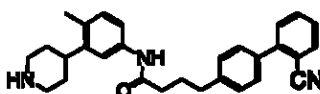
cartucho amino SPE (2 g) eluyendo con dietiléter, seguido por acetato de etilo, luego 10% de metanol en acetato de etilo da 4-[4-(2-fluorofenil)fenoxi]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida. Esta se disuelve en metanol (2 mL) y ácido clorhídrico (1 M, 3 mL) se agrega y la mezcla resultante se concentra en vacío y se tritura con dietiléter para dar 4-[4-(2-fluorofenil)fenoxi]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida. ESMS m/e: 447.2 (M+H)⁺; ¹H RMN (DMSO-D₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.92 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 8.68 (br q, J = 10.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 7.49 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (4H, bajo pico de agua), 3.02 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (quinteto, 2H), 1.81 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:



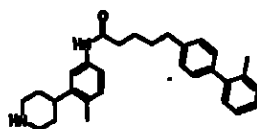
4-[4-(4-clanofenil)fenil]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida:

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESI-MS m/e: 438.0 (M+H)⁺.



4-[4-(2-clanofenil)fenil]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida:

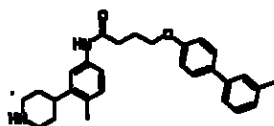
Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESI-MS m/e: 438.0 (M+H)⁺.



N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-[4-(2-metilfenil)fenil]pentanamida:

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS

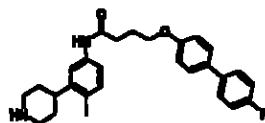
m/e: 441.3 (M+H)⁺.



N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-4-[4-(3-metilfenil)fenoxi]butanamida:

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS

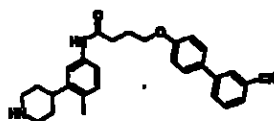
m/e: 443.1 (M+H)⁺.



4-[4-(4-fluorofenil)fenoxi]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida:

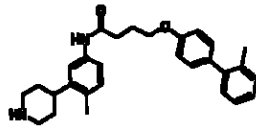
Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS

m/e: 447.2 (M+H)⁺.



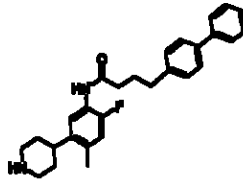
4-[4-(3-cianofenil)fenoxi]-N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)butanamida:

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS
m/e: 454.2 (M+H)⁺.



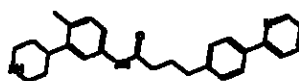
N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-4-[4-(2-metilfenil)fenox]butanamida

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS
m/e: 443.2 (M+H)⁺.

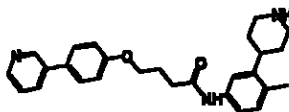


N-(2-fluoro-4-metil-5-(4-piperidil)fenil)-4-(4-fenilfenil)butanamida:

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS
m/e: 431.3 (M+H)⁺.



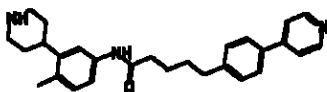
N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-4-(4-(2-piridil)fenil)butanamida: Preparado
de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS m/e: 414.2
(M+H)⁺.



N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-4-(4-(3-piridil)fenoxi)butanamida:

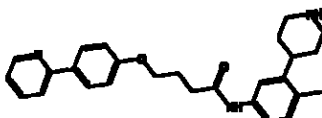
Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS

m/e: 430.3 (M+H)⁺.

**N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-(4-(4-piridil)fenil)pentanamida:**

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS

m/e: 428.3 (M+H)⁺.

**N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-4-(4-(2-piridil)fenoxi)butanamida:**

Preparado de acuerdo a los procedimientos subrayados en el Esquema 11. ESMS

m/e: 430.1 (M+H)⁺.

III. Composiciones orales

Una modalidad específica de una composición oral de un compuesto de esta invención, 100 mg de uno de los compuestos descritos aquí se formula con lactosa suficiente finamente dividida para suministrar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura tamaño cero.

IV. Evaluación Farmacológica de los compuestos en el receptor MCH1 De rata clonada

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente dimensión se evaluaron en el receptor MCH1 de rata clonada utilizando los protocolos descritos adelante

Células Huésped

Una amplia variedad de células huésped se pueden utilizar para estudiar las proteínas heterológamente expresadas. Estas células incluyen, pero no están restringidas a, líneas de mamífero ordenadas tales como: COS 7, CHO, LM(tk-)HEK293 y Peak rapid 293; las líneas celulares de insectos tales como la sf9 y la sf21; células de anfibios tales como oocitos de xenopus; y otras. Células COS 7 que crecen sobre platos de 150 mm en DMEM con suplementos (Medio Eagle de Dulbecco Modificado con 10% de suero de becerro bovino, 4 mM de glutamina, 100 unidades /ml de penicilina/100 Fg/ml de estreptomicina) a 37° C, 5% CO₂. Platos de almacenamiento de células de COS-7 tripsinizados y divididos 1:6 cada 3-4 días. Células 293 de Riñón embrionario humano crecen en platos de 150 mm en DMEM con suplementos (10% de suero de becerro bovino, 4 mM de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina/100 Fg/ml de estreptomicina) a 37° C, 5% CO₂. Platos de stock de 293 células se tripsinizaron y se dividían 1:6 cada 3-4 días.

Células Peak rapid 293 de Riñón embrionario humano (Peakr293) se hacen crecer sobre platos de 150 mm en DMEM con suplementos (10% de suero bovino fetal, 10% de L-glutamina, 50 Fg/ml de gentamicina) a 37° C, 5% CO₂. Los platos de almacenamiento de células Peak rapid de 293 son tripsinizados y divididos 1:12 cada 3-4 días. Células de fibroblasto de ratón LM(tk-) son crecidas sobre platos de 150 mm en DMEM con suplementos (Medio Eagle Modificado de Dulbecco con

10% suero de becerro bovino, 4 mM de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina/100 Fg/ml de estreptomicina) a 37° C, 5% CO₂. Los platos de almacenamiento de células LM(tk-) son tripsinizados y divididos 1:10 cada 3-4 días. Las células de ovario de hámster Chino (CHO) se crecieron sobre platos de 150 mm en medio F-12 de HAM con suplementos (10% suero de becerro bovino, 4 mM L- de glutamina y 100 unidades/ml de penicilina/100 Fg/ml de estreptomicina) a 37° C, 5% CO₂. Los platos de almacenamiento de las células de CHO son tripsinizados y divididos 1:8 cada 3-4 días. Los fibroblastos embrionarios de ratón células NIH-3T3 de fibroblasto embrionario de ratón se hacen crecer en platos de 150 mm en Medio Eagle modificado de Dulbecco (DEMM) con suplementos (10% suero de becerro bovino, 4 mM de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina/100 Fg/ml de estreptomicina) a 37° C, 5% CO₂. Los platos de almacenamiento NIH-3T3 son tripsinizados y divididos 1:15 cada 3-4 días. Células Sf9 y Sf21 se hacen crecer en monocapas sobre platos de cultivos de tejido de 150 mm en medio de TMN-FH suplementadas con 10% de suero fetal, a 27° C, no CO₂. Células de insecto High Five se hacen crecer en platos de cultivo de tejido de 150 mm en medio Ex-Cell 400™ suplementado con L-Glutamina, también a 27° C, sin CO₂ en algunos casos, las líneas celulares que crecen como monocapas adherentes se pueden convertir a cultivo de suspensión para incrementar el rendimiento celular y suministrar grandes tandas de material de ensayo uniforme para proyectos que seleccionan el receptor de rutina.

Expresión Transitoria

Las proteínas que codifican ADN al ser estudiadas se pueden expresar transitoriamente en una variedad de mamíferos, insectos, anfibios, y otras líneas celulares mediante varios métodos que incluyen, pero no están restringidos a,

suministros mediados por fosfato de calcio, suministro mediado por DEAE-dextrano, suministro mediado por Liposomal, suministro mediado viral, suministro mediado por electroforación, y suministro de microinyección. Cada uno de estos métodos puede requerir la optimización de parámetros experimentales ordenados dependiendo del ADN, la línea celular y el tipo de ensayo hacer subsecuentemente empleado. Un protocolo típico para el método de fosfato de calcio como se aplico para las 293 células Peak rapid se describe como sigue: Las células adherentes son cosechadas aproximadamente veinticuatro horas antes de la transfección y replanteadas a una densidad de 3.5×10^6 células/ plato en un plato de cultivo de 150 mm y se le permitió encubarse durante la noche a 37°C con 5 % de CO_2 . 250 μl de una mezcla de CaCl_2 y ADN (15 μg de ADN en mM de CaCl_2) Se agrega a un tubo plástico de 5 ml y 500 μl de 2X HBS (280 mM NaCl , 10 mM KCl , 1.5 mM Na_2HPO_4 , 12 mM de dextrosa, 50 mM HEPES) y se agrego lentamente con mezclado suave. La mezcla se le permitió encubar durante 20 minutos a temperatura ambiente de cuarto para permitir formar un precipitado de ADN. La mezcla de precipitado de ADN es luego agregada al medio de cultivo en cada plato e incubado durante 5 horas a 37°C , 5% de CO_2 . Después de la incubación, 5 ml del medio de cultivo (DMEM, 10% FBS, 10% L-glut y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de gentamicina) segrega a cada plato. Las células son entonces incubadas durante 24 a 48 horas a 37°C , 5% CO_2 . Un protocolo típico para el método de DEAE-dextrano como se aplico a las células Cos-7 se describe como sigue; las células han sido utilizadas para transfección son divididas 24 horas antes de la transfección para suministrar recipientes que sean 70-80% confluentes en el momento de la transfección. En resumen, 8 μg del ADN receptor mas 8 μg de cualquier ADN adicional necesario (por ejemplo vector de expresión de proteína G_α , construcción de reportero, marcador de resistencia de antibiótico, vector ficticio, etc) se agregan a 9 ml de complejo DMEM mas mezcla DEAE-dextrano

(10mg/ml en PBS). Células Cos-7 plateadas en un recipiente en un balón de T225 (subconfluentes) son lavadas una vez con PBS y la mezcla de ADN se agrega a cada balón. La célula se le permite incubarse durante 30 minutos a 37° C, 5% de CO₂. Luego de la incubación, 36 ml de DMEM completo con 80 FM de clorogina se agrega a cada balón y se le permite incubarse durante 3 horas adicionales. En un medio luego aspirado y 24 ml de medio completo que contiene 10% de DMSO durante exactamente 2 minutos y luego se aspira. Las células son entonces lavadas dos veces con PBS y 30 ml de DMEM completo agregado a cada recipiente. Las células se les permiten entonces incubarse durante toda la noche. Al siguiente día las células son cosechadas y la tripsinización y resembrado según se necesite dependiendo del tipo de ensayo a ser desarrollado.

Un protocolo típico para la transfección mediada liposomal como se aplican a las células CHO se describe como sigue; las células han sido para transfección son divididas 24 horas antes de la transfección para suministrar balones con un 70-80% confluyente en el momento de la transfección. Un total de 10 Fg de ADN que puede incluir varias proporciones de receptor de ADN o de ADN receptor más cualquier ADN necesario (por ejemplo vector de expresión de proteína G_α, construcción de reportero, marcador de resistencia antibiótico, vector ficticio, etc.) se utiliza para transfectar cada uno de los balones de 75 cm² de células. La transfección mediada liposomal se lleva a cabo de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (copiar referencias). Las células transfectadas son cosechadas 24 horas post transfección y utilizadas para resembrar de acuerdo a los requisitos del ensayo o del empleado. Un protocolo típico para el método de electroforación como se aplica a las células Cos-7 se describe como sigue; células a ser utilizadas para transfección son divididas 24 horas antes de la transfección para suministrar valores que son subconfluentes en el momento de la transfección.

Las células son cosechadas mediante tripsinización resuspendidas en su medio de crecimiento y contadas 4×10^8 células son suspendidas en 300 Fi de DMEM y ubicadas en una cubeta de electroforación. 8Fg de ADN receptor mas 8 Fg de cualquier ADN adicional necesario (por ejemplo vector de expresión de proteína G_{α} , construcción de reportero, marcador de resistencia de antibiótico, vector ficticio, etc.) se agregan a la suspensión de célula, la cubeta es ubicada en un BioRad Gene Pulser y sometida a un pulso eléctrico (Configuración de un Gene Pulser voltaje 0.25, capacitancia 950 FF). Luego del pulso 850 Fi del DMEM se agregan a cada cubeta en la suspensión se transfiere a un tubo estéril. El medio completo se agrega a cada tubo para llevar la concentración final a 1×10^5 células/100Fi. Las células son entonces plateadas según se necesiten dependiendo del tipo de ensayo a ser desarrollado.

Un protocolo típico para expresión mediada viral de proteínas heterólogas se describe como sigue para infección de baculovirus de células Sf9 de insecto. La región codificante del ADN codifica el receptor descrito aquí se puede succionar en pBlueBacIII en sitios de restricción existentes o en sitios trabajados con ingeniería de la secuencia 5' y 3' a la región de codificación de los polipéptidos. Para general el baculovirus, 0.5 Fg del ADN viral (BaculoGold) y 3 Fg de construcción de ADN que codifica el polipéptido se puede co-transpectar en 2×10^6 células Sf9 del insecto *Spodoptera frugiperda* mediante método de co-precipitación de fosfato de calcio, como se subrayo en Pharmingen (en "Vaculovirus Expression Vector System: Procedures and Methods Manual"). Las células son entonces incubadas durante 5 días a 27° C. El supernadante del plato vector de co-transfección se puede recolectar mediante centrifugación y la placa de virus recombinante de purificarse. El procedimiento para infectar células con virus, para preparar almacenamientos de virus para titular los almacenamientos de

virus es como se describe en el manual de Pharmingen. Principios similares aplicarían en general a la expresión de célula de mamífero por vía de retrovirus. Virus Similki forest y virus de ADN de doble hebra tales como adeno-, herpes-, y vacinia-virus, y similares.

Expresión estable

El ADN heterólogo se puede incorporar establemente en las células huésped, originando que la célula se exprese perpetuamente como una proteína extraña. Los métodos para el suministro de ADN en las células son similares a aquellos descritos anteriormente para la expresión transitoria pero requieren la co-transfección de un gen auxiliar para conferir resistencia a droga sobre la célula huésped blanco. El seguimiento a la resistencia de droga se puede explotar para seleccionar y mantener células que han tomado el ADN heterólogo. Un ordenamiento de los genes de resistencia están disponibles incluyendo, pero no restringidos a, Neomicina, Kanamicina e Higromicina. Para los propósitos de estudios de receptor, la expresión estable de la proteína del receptor heterólogo es llevada a cabo en, pero no necesariamente restringida a, células de mamífero que incluyen, CHO, HEK293, LM(tk-), etc.

Preparación de membrana celular

Para los ensayos de unión, las plaquetas de células transfectadas son suspendidas en amortiguador enfriado con hielo (20mM. Tris.HCL, 5mM EDTA pH 7.4) y homogenizada mediante sonicación durante 7 seg. Los lisados de células son centrifugados a 200 X g durante 5 min a 4° C. Los supernadantes son entonces centrifugados a 40000 X g durante 20 min a 4° C. Los glóbulos

130
131

resultantes son lavados una vez en amortiguador de homogenizaciones suspendidos en un amortiguador de unión (ver métodos para unión de radioligando). Las concentraciones de proteínas se determinan mediante el método de Breandford (1976) utilizando albúmina de suero bovino como el estándar. Los ensayos de unión sólo son usualmente desarrollados inmediatamente, sin embargo es posible preparar membranas en tandas y almacenar congelado el nitrógeno líquido para el futuro uso.

Ensayos de Unión de Radioligando

Los ensayos de unión de radioligando para el receptor MCH1 de rata fueron llevados acabo utilizando el plásmido pcADN3.1-rMCH1-f (Designación de Deposito de Patente ATCC No. PTA-3505). El plásmido pcADN3.1-rMCH1-f comprende los elemento regulatorios necesarios para la expresión de ADN en una célula de mamífero operativamente ligada al ADN que codifica el receptor MCH1 de rata con el fin de permitir la expresión de este. El plásmido pcADN3.1-rMCH1-f se deposito en julio 05, 2001, con el American Type Culture Collection (ATCC), 2701 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A. bajo las condiciones del Tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Deposito de Microorganismos para los Propósitos del Procedimiento de Patentes y se registro con la Designación del Depósito de Patentes ATCC No. PTA-3505. Los ensayos de unión también se pueden desarrollar como se describe a continuación utilizando el plásmido pEXJ.HR-TL231 (Número de acceso ATCC 203197) el plásmido pEXJ.HR-TL231 codifica el receptor MCH1 humano y se depositó en Septiembre 17, 1998, con el American Type Culture Collection (ATCC), 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A. bajo las condiciones del tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Deposito de

131
132

Microorganismos para los Propósitos del Procedimiento de Patentes y fue registrado con el acceso ATCC No. 203197. 293 células Peak rapid de riñón embrionario humano (células Peakr293) fueron transitoriamente transfectadas con ADN que codifican el receptor MCH1 utilizando el método de fosfato de calcio y las membranas de célula fueron preparadas como se describió anteriormente. Los experimentos de unión con membranas provenientes de la células Peakr293 transfectadas con el receptor MCH1 de rata fueron desarrolladas con 0.08 nM [3 H] compuesto utilizando un amortiguador de incubación que consiste de 50 mM Tris pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.16 mM PMSF, 1 mM 1.10 fenantrolina y 0.2% BSA. La unión fue desarrollada a 25° C durante 90 minutos. Las incubaciones se terminaran mediante filtración de vacío rápido sobre filtros de fibra de vidrio GF/C, pre embebidas en 5% de PEI utilizando 50 nM tris pH 7.4 como un amortiguador de lavado. En todos los experimentos, la unión no específica se definía utilizando 10pM de METIL (4S)-3-[[[(3-[[[(3-{4-[3-(ACETILAMININA)FENIL]-1-PIPERIDINIL}PROPILO)AMINO]CARBONIL]-4-(3,4-DIFLUOROFENIL)-6-(METOXIMETIL)-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5-PIRIMIDINO CARBOXILATO TRITIADO. La síntesis de este compuesto radiomarcado se describe en la WO 03/04027.

Datos de Unión

Los ensayos anteriormente identificados se utilizaron para identificar compuestos de la presente invención como inhibidores potentes de aquel receptor MCH1. Los valores K_i para el rango de compuesto de escrito proveniente de 0.1nM a 1000nM. En una modalidad, la afinidad de unión para los compuestos contra el receptor MCH1 es de 0.5nM a 500nM. En una modalidad, la afinidad de unión para los compuestos contra el receptor MCH1 es de 1.0nM a 100nM. En

132
133

otra modalidad, la afinidad de unión para los compuestos contra el receptor MCH1 es de 1.0nM a 75nM.

VI. Métodos en Vivo

A. OBESIDAD

Los siguientes dos (2) métodos describen los protocolos que pueden ser usados para predecir la eficacia de los antagonistas MCH1 para el tratamiento de obesidad.

1. Efectos de los Antagonistas MCH1 Sobre el Peso del Cuerpo (3 días)

Ratas Long Evans macho (Charles River) que pesan 180-200 gramos fueron guardadas en grupos de cuatro con un ciclo de 12 horas luz/ oscuridad con acceso libre a alimento y agua. Los compuestos de ensayo son administrados dos veces diariamente por vía de inyección i.p, una hora antes del ciclo de oscuridad y dos horas después de que se prende la luz, durante tres días. Todas las ratas fueron pesadas diariamente después de cada inyección de la mañana. Los resultados totales se expresan como peso de cuerpo (gramos) ganado por día (media $\pm$ SEM) y son analizados mediante un ANOVA de dos días. Los datos para cada punto de tiempo son analizados mediante una ANOVA de un día seguido por un ensayo Newman- Keuls. Los datos son entonces analizados usando un GraphPad Prism (v2.01) (GraphPad software, Inc., San Diego, CA)

2. Efectos de los Antagonistas MCH1 Sobre el Consumo de Leche

163
13A**Condensada Endulzada**

Ratones C57BL/6 macho (Charles River) que pesan 17-19 gramos al inicio del experimento son guardados en grupos de cuatro o cinco con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad con libre acceso a comida y agua. Durante 7 días, los ratones son pesados, ubicados en jaulas individuales y se les permite beber leche condensada endulzada (Nestle, diluida 1:3 con agua) durante una hora, 2-4 en el ciclo de luz. La cantidad de leche consumida se determina mediante el peso de la botella de leche antes y después de cada bebida. En el día de ensayo, los ratones recibieron inyecciones i.p. del Compuesto de Ensayo (3, 10 o 30 mg/kg en 0.01% de ácido láctico), vehículo (0.01% ácido láctico) de d-fenfluramina (10 mg/kg en 0.01% de ácido láctico) 30 min, antes de exposición a la leche. La cantidad de leche consumida en el día de ensayo (en ml/kg peso del cuerpo) se compara con el consumo de línea base para cada ratón determinado en los dos días previos. Los datos para cada punto de tiempo son analizados mediante una ANOVA de un día.

B. Depresión

El siguiente método describe un protocolo que se puede utilizar para predecir la eficacia de los antagonistas MCH1 para el tratamiento de depresión.

1. Ensayo de Natación Forzada (FST) en la rata**Animales**

Son utilizadas ratas Sprague-Dawley macho (Taconic Farms, NY) en todos los experimentos. Las ratas son guardadas cinco por jaula y mantenidas en un

134
135

ciclo de luz- oscuridad 12:12-h. Las ratas son manejadas durante un minuto cada día durante cuatro días antes del ensayo de comportamiento.

Administración de Droga

Los animales son asignados obligatoriamente para recibir una administración i.p. simple del vehículo (2.5 EtOH / 2.5% Tween-80), imipramina (Control positivo; 60 mg/kg), o compuestos de ensayo 60 minutos antes del inicio del periodo de ensayo de 5 minutos. Todas las inyecciones son dadas utilizando jeringa de tuberculina de 1 cc con 26 agujas de calibre 3/8 (Becton-Dickinson, VWR Scientific, Bridgeport, NJ). El volumen de inyección es de 1ml/kg.

Diseño Experimental

El procedimiento utilizado en este estudio es similar a aquel previamente descrito (Porsolt, et al., 1978), excepto que la profundidad del agua es 31 cm en este procedimiento. La profundidad mayor en este ensayo evita que las ratas se soporten ellas mismas al tocar el fondo del cilindro con sus patas. Las sesiones de natación son conducidas al colocar las ratas en cilindros de plexiglás (46 cm de alto X 20 cm de diámetro) que contienen agua a 23 – 25° C con 31 cm de profundidad. Los ensayos de nado son conducidos siempre entre 900 y 1700 horas y consisten de un ensayo de acondicionamiento inicial de 15 min. Seguido 24 horas más tarde por un ensayo de 5 min. Los tratamientos con drogas son administrados 60 minutos antes del periodo de ensayo de 5 minutos. Luego de todas las sesiones de natación las ratas removidas de los cilindros, secadas con toallas de papel y ubicadas en una jaula calentada durante 15 minutos y

regresadas a sus jaulas casa. Todas las sesiones de ensayo son video grabadas utilizando una video cámara de color y registrado para calificación posterior.

Calificación del Comportamiento.

Un comportamiento de la rata se califica a intervalos de 5 segundos durante un ensayo de 5 minutos mediante o por un individuo solo, que esta ciego a la condición del tratamiento. Los comportamientos calificados son:

1. Inmovilidad- La rata permanece flotando en el agua sin agitarse y solo hace aquellos movimientos necesarios para mantener su cabeza por encima del agua;
2. Trepas – La rata hace movimientos activos con las patas delanteras hacia adentro y hacia fuera del agua, usualmente dirigidas contra las paredes;
3. Nado – La rata esta haciendo movimientos de nado activo, mas de los necesarios para simplemente mantener su cabeza por encima del agua como por ejemplo, moviéndose alrededor del cilindro; y
4. Inmersión – el cuerpo entero de la rata esta sumergido.

Análisis de Datos

Los datos del ensayo de nado forzado (inmovilidad, nado, trepado, inmersión) son sometidos a ensayos post hoc y ANOVA de una vía, aleatorizados

1.216
132

y conducidos utilizando un ensayo Newman-Keuls. Los datos son analizados utilizando un GraphPad Prism (v2.01) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)

2. Ensayo de Nado Forzado (FST) en el Ratón

Animales

Ratones DBA/2 (Taconic Farms, NY) son utilizados en todos los experimentos. Los animales son guardados 5 por jaula en un ambiente controlado bajo un ciclo de luz: oscuridad de 12:12 horas. Los animales son manejados 1 minuto cada día por 4 días antes del experimento. Este procedimiento incluye una alimentación forzada mock con un tubo de administración de 1.5 pulgadas.

Administración de Droga

Los animales son aleatoriamente asignados para recibir una administración simple del vehículo (5% EtOH/5% Tween-80), compuesto de ensayo o imipramina (60 mg/kg) mediante alimentación forzada oral 1 hora antes del ensayo de nado.

Diseño Experimental

El ensayo de nado forzado del ratón es similar a aquel descrito anteriormente para la rata, con algunas modificaciones. El cilindro utilizado para el ensayo es un beaker de 1 litro (10.5 cm de diámetro X 15 cm de altura) llenado hasta 800 ml (10 cm de profundidad) con agua a temperatura de 23-25° C. Solamente se conduce un ensayo de nado 5 minutos para cada ratón, entre 1300 y 1700 horas. Los tratamientos con drogas son administrados 30-60 minutos antes

127
138

del periodo de ensayo de 5 minutos. Luego de las sesiones de nado, los ratones son removidos de los cilindros, secados con toallas de papel y ubicados en una jaula calentada durante 15 minutos. Todas las sesiones de ensayo son video grabadas utilizando una cámara de video de color Sony y registradas para calificación posterior.

Calificación del Comportamiento.

El comportamiento durante los minutos 2-5 del ensayo es reproducido sobre un monitor de TV y calificado por el investigador. El tiempo total gastado inmóvil (animal flotando con solamente movimientos mínimos para permanecer a flote) y móvil (nadando y movimientos mas allá de aquellos requeridos para permanecer a flote) son grabados.

Análisis de Datos

Los datos de ensayo de nado forzado (tiempo que exhiben inmovilidad, movilidad; segundos) son sometidos a un ANOVA de 1 vía aleatorizado y los ensayos post hoc conducidos utilizando el ensayo Newman-Keuls. Los datos son analizados utilizando un GraphPad Prism (v2.01) (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)

C. Ansiedad

El siguiente método describe un protocolo que se puede utilizar para predecir la eficacia de los antagonistas MCH1 para el tratamiento de ansiedad.

13/8
139**Ensayo de Interacción Social (SIT)**

A las ratas se les permite aclimatarse a la instalación de cuidado animal durante 5 días y son guardadas solitariamente durante 5 días antes del ensayo. Los animales son manejados durante 5 minutos por día. El diseño del procedimiento para el ensayo de interacción social es llevado a cabo como se describió previamente por Kennett, et al. (1997). En el día del ensayo, se pesan pares coincidentes de ratas ($\pm 5\%$), no familiarizadas una con la otra, le son dados tratamientos idénticos y se regresan a sus jaulas. Los animales son aleatoriamente divididos en 5 grupos de tratamiento, con 5 pares por grupo, y les es dado el siguiente tratamiento i.p: Compuesto de ensayo (10,30 o 100 mg/kg), vehículo (1 ml/ kg) o clordiazepóxido (5 mg/ kg). La dosificación es 1 hora antes del ensayo. Las ratas son subsecuentemente ubicadas en una caja o arena de ensayo perspex blanca (545 X 37 X 26 cm), cuyo piso es dividido hasta en 24 cuadrados iguales, durante 15 minutos, se utiliza aire acondicionado para generar ruido de fondo y mantener la habitación a aproximadamente 74°F. Todas las sesiones son video grabadas utilizando una grabadora JVC (modelo GR- SZ1, Elmwood Park, NJ) con video casetes TDK (HG última marca) o Sony de 30 minutos. Todas las sesiones son conducidas entre 1300 – 1630 horas. La interacción social activa definida como acicalamiento, husmeo, mordido, boxeo, lucha, seguimiento y meterse por encima o por debajo, es calificada utilizando un cronometro (Sportsline modelo no. 226, discriminabilidad 1/100 seg.). El número de episodios de levantamiento (animal levanta completamente su cuerpo sobre sus patas traseras), (lamido, mordido, rascado del cuerpo), y lavado de cara (es decir las manos son movidas repetidamente sobre la cara), y el numero de cuadrados cruzados es calificada. La interacción social pasiva (animales que están descansando al lado o en la parte superior del otro) no se califica. Todos los

139
140

comportamientos son evaluados posteriormente por un observador que es ciego al tratamiento de cada par. En el extremo de cada ensayo, la caja es completamente limpiada con toallas de papel húmedo.

Animales

Ratas Sprague-Dawley albinas macho (Taconic Farms, NY) son guardadas en pares con un ciclo de luz oscuridad de 12 hr (se prenden las luces a las 0700 hrs.) con libre acceso a comida y agua.

Administración de Droga

El Compuesto de Ensayo se disuelve en 100% DMSO o 5% de ácido láctico, v/v (Sigma Chemical Co., St Louis, MO). Clordiazepóxido (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) se disuelve en agua destilada doble. El vehículo consiste de 50% DMSO (v/v) o 100% de dimetilacetamida (DMA). Todas las soluciones de drogas son hechas hasta 10 minutos antes de la inyección y las soluciones son descartadas al final del día de ensayo. El volumen de solución de droga administrado es un 1 ml/kg.

Análisis de Datos

Los datos de interacción social (tiempo de interacción, alzamiento y cuadrados cruzados) son sometidos a una ANOVA de una vía aleatorizada y ensayos post hoc conducidos utilizando el ensayo Student-Newman-Keuls. Los datos son sometidos a un ensayo de normalidad (ensayos Shapiro- Wilk). Los

L40
M1

datos son analizados utilizando un programa GBSTAT, versión 6.5 (Dynamics Microsystems, Inc., Silver Spring, MD, 1997).

D. Desórdenes Urinarios

Los efectos de los compuestos sobre el reflejo de micción pueden ser evaluados utilizando la "contracción rítmica de distensión inducida" (DIRC), como se describió en las publicaciones previas (por ejemplo Maggi et al, 1987; Motikawa et al, 1992), y/o el modelo de infusión transvesicular lento continuo (CSTI).

1. Modelo DIRC

Las ratas Sprague Dawley que pesan aproximadamente 300 g son anestesiadas con uretano subcutáneo (1.2g/kg). La traquea es canulada con una tubería PE240 para suministrar una vía aérea clara a través del experimento. Es hecha una incisión abdominal de línea media y se aíslan los uréteres izquierdo y derecho. Los uréteres son ligados distalmente (para evitar el escape de los fluidos de la vejiga) y canulados aproximadamente con una tubería PE10. La incisión es cerrada utilizando suturas de seda 4-0, dejando líneas PE10 enrutadas para el exterior para la eliminación de la orina. La vejiga es canulada por vía de la ruta transrectal utilizando tubería PE50 insertada de 2.5 cm mas allá de la abertura de la uretra. Esta cánula se asegura a la cola utilizando cinta y conectada a un traductor de presión para evitar la chorreadura de la vejiga, la cánula es atada fuertemente a la abertura de la uretra exterior utilizando seda 4-0. Para iniciar el reflejo de micción, la vejiga es primero vaciada al aplicar presión al abdomen inferior y luego llenada con solución salina normal en 100 incrementos (máximo = 2 ml) hasta que las contracciones espontáneas de la vejiga ocurran (típicamente

141
42

20 – 40 mm de Hg a una proporción de una concentración cada 2 o 3 minutos. Una vez establecido un ritmo regular, el vehículo (solución salina) o los compuestos de ensayo se administran i.v. o i.p. para explorar estos efectos sobre la actividad de la vejiga. El antagonista 5-HT_{1A} WAY-100635 le es dado a menudo un control positivo. Los datos son expresados con intervalo de contracción (en segundos) antes de la aplicación de la droga (basal), o después de la aplicación del vehículo o el artículo de ensayo.

2. Modelo de Rata para Infusión Transvesicular Lenta Continua (CSTI)

Ratas Sprague Dawley macho aproximadamente de 300 mg son utilizadas para el estudio. Las ratas son anestesiadas con pentobarbitona de sodio (50 mg/kg, i.p.). A través de una incisión abdominal media, la vejiga es expuesta y se introduce una cánula de polietileno (PE50) en la vejiga a través de un corte pequeño sobre el domo la vejiga y la cánula es asegurada con una sutura concuerda de bolsa. El otro extremo de la cánula se exterioriza subcutáneamente en el área de cuello dorsal. De manera similar, la otra cánula (PE50) se introduce en el estomago a través de la incisión abdominal paramedia con el extremo libre exteriorizado subcutáneamente a la región del cuello. Las heridas quirúrgicas son cerradas con sutura de seda 4-0 y el animal se le permite recuperarse con un cuidado post quirúrgico apropiado. Al siguiente día, el animal es ubicado en un aprisionador de rata. El extremo abierto de la cánula de la vejiga es conectado a un traductor de presión así como también a una bomba de infusión a través de una llave de tres vías. Los ciclos nulos de la vejiga son iniciados mediante infusión continua de solución calina normal en la proporción de 100 µl/min. Las contracciones nulas repetitivas son registradas sobre un software de adquisición de datos Power Lab on-line. Después de registrar el patrón de nulidad basal

142
13

durante una hora, el ensayo de droga o el vehículo se administra directamente en el estomago a través de un catéter intragástrico y los ciclos de nulidad son monitoreados durante 5 horas. La presión de micción y la frecuencia son calculadas antes y después del tratamiento (a un intervalo de 30 minutos) para cada animal. La capacidad de la vejiga es calculada de la frecuencia de micción, basada en la infusión constante de 100 μ l/min. El efecto de la droga de ensayo de expresa como un porcentaje de la capacidad de la vejiga de la predroga basal. WAY 100635 es a menudo utilizado como control positivo para comparación.

L43
YH**Referencias**

BeADNrek, M. A., et al "Síntesis and biological evaluation in vitro of a selective, high potency peptide agonist of human melanin-concentrating hormone action at human melanin-concentrating hormone receptor 1" *J Biol Chem.* **277 (16)**: 13821-13826 (2002).

Borowsky, B., et al., Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist". *Nature Medicine*, **8 (8)** : pg 825-830 (2002).

Chambers, J., et al., "Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1" *Nature* **400 (6741)**: 261-6 (1999).

Chen, Y., et al, Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor- 1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity" *Endocrinology* **143 (7)** : 2469-2477 (2002).

Doggrell SA., "Does the melanin-concentrating hormone antagonist SNAP-7941 deserve 3As? *Expert Opinion on Investigational Drugs* ; 2003,**121 (6)**: pp. 1035-1038 (2003).

Kawauchi, H., et al., Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature*, **305**: 321-333 (1983).

LA4
AS

Lakaye, B., et al., "Cloning of the rat brain cADN encoding for the SLC-1G protein-coupled receptor reveals the presence of an intron in the gene " *Biochem Biophys Acta* **1401 (2)** : 216-220 (1998).

Maggi, C. A., et al., "Spinal and supraspinal components of GABAergic inhibition of the micturition reflex in rats." *J Pharmacol Exp ther* **240**: 998-1005 (1987).

Marsh, D. J., et al., "Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism " *Proc Natl Acad Sci U S A* **995**: 3240-3245 (2002).

Saito, Y., et al., "Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor" *Nature*, **400(6741)**: 265-269 (1999).

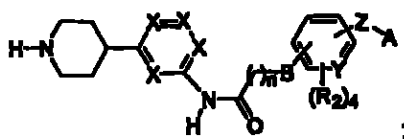
Porsolt, R. D., et al., "Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments" *Eur J Pharmacol* **47(4)**: 379-391 (1978).

Takekawa, S., et al., "T-226296 : a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist" *Eur J Pharmacol* **438 (3)** : 129-35 (2002).

143.
140

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que tiene la estructura:



en donde cada X es independientemente CR₁ o N, con la condición de que si un X es N entonces el resto de X son CR₁;

en donde cada R₁ es independientemente -H, -F, -Cl, -BR, -I, -CN, -NO₂ alquilo -C₁-C₇ de cadena recta o ramificada, alquiloxi, monofluoralquilo o polifluoralquilo, o C₃-C₈ cicloalquilo -C₁-C₇ alquilo;

en donde cada R₂ es independientemente de -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂ o alquilo C₁-C₇ de cadena recta o ramificada, monofluoralquilo o polifluoroalquilo;

en donde n es un entero de 2 a 6 inclusive;

en donde B es CH₂, CHOH, o CO;

en donde Y es C o N;

en donde Z es O, S, SO, SO₂, CH₂, CO, CHOH o nulo;

y en donde A es fenil o heteroarilo, donde el fenil o heteroarilo es opcionalmente sustituido con tres o menos R₂;

149

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

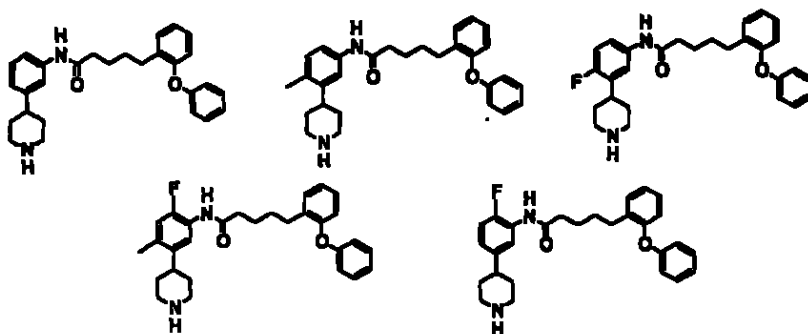
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 2 o 3.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada R_1 es independientemente -H, -F, -Cl, alcoxi o alquilo C_1-C_4 , de cadena recta o ramificada, o cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_4 .
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde cada R_2 es independientemente -H, -F, -Cl, o alquilo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde X es N.
6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde cada X es CR_1 .
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es piridinilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .
8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es tienilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .
9. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es furanilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .

LA6
148

10. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es tiazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .
11. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es imidazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .
12. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es pirazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .
13. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es oxazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .
14. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es triazinilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .
15. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con tres o menos R_2 .
16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Z es S, SO, o SO_2 .
17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Z es CH_2 , CO o CHOH.
18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Z es O o nulo.
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde B es CH_2 .
20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde Z es O.

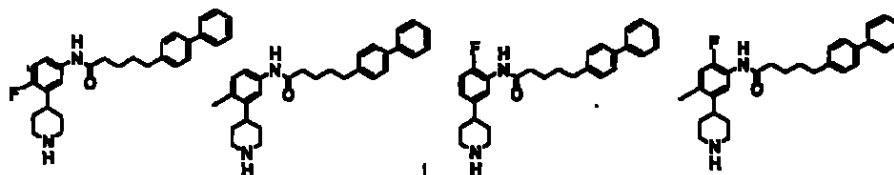
147
199

21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de 5-(2-fenoxifenil)-N-(3-(4-piperidil)fenil)pentanamida; N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-(2-fenoxifenil)pentanamida; N-(4-fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-5-(2-fenoxifenil)pentanamida; N-(2-fluoro-5-(4-piperidil)fenil)-5-(2-fenoxifenil)pentanamida; y N-(2-fluoro-4-metil-5-(4-piperidil)fenil)-5-(2-fenoxifenil)pentanamida.



22. El compuesto de la reivindicación 19, en donde Z es nulo.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el compuesto seleccionado del grupo que consiste de N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida; N-(2-fluoro-5-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida; N-(2-fluoro-4-metil-5-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida; y N-(4-fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-5-(4-fenilfenil)pentanamida.

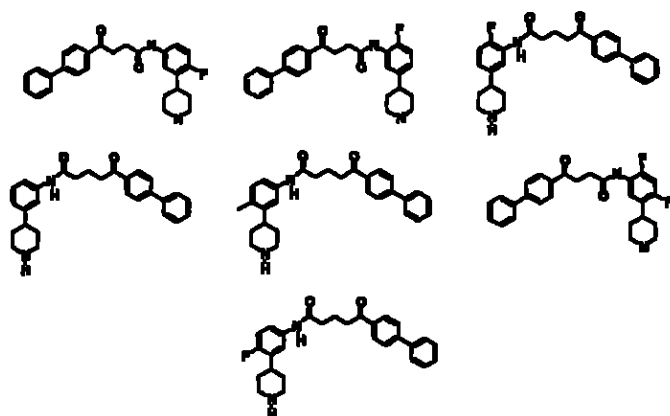


24. El compuesto de la reivindicación 18, en donde B es CO.

148
151

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde Z es nulo.

26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde el compuesto de selección del grupo que consiste de N-(4-fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-4-oxo-4-(4-fenilfenil)butanamida; N-(2-fluoro-5-(4-piperidil)fenil)-4-oxo-4-(4-fenilfenil)butanamida; N-(4-fluoro-3-(4-piperidil)fenil)-5-oxo-5-(4-fenilfenil)pentanamida; 5-oxo-5-(4-fenilfenil)-N-(3-(4-piperidil)fenil)pentanamida; N-(4-metil-3-(4-piperidil)fenil)-5-oxo-5-(4-fenilfenil)pentanamida; N-(2-fluoro-5-(4-piperidil)fenil)-5-oxo-5-(4-fenilfenil)pentanamida; y N-(2,4-difluoro-5-(4-piperidil)fenil)-4-oxo-4-(4-fenilfenil)butanamida.



27. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es enantiomericamente puro.

28. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es diastereomericamente puro.

29. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

L49
5

30. Una composición farmacéutica hecha al mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
31. Un proceso para la elaboración de una composición farmacéutica que comprende de ser un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
32. Un método para tratar un sujeto que sufre de un desorden afectivo seleccionado del grupo que consiste de depresión, depresión mayor, desorden bipolar, agorafobia, fobia específica, fobia social, desorden obsesivo-compulsivo, desorden por estrés post- traumático, desorden por estrés agudo y ansiedad, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.
33. Un método para tratar un sujeto que sufre un desorden urinario seleccionado del grupo que consiste de incontinencia urinaria, incontinencia urgente, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, nocturia y enuresis, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.
34. Un método para tratar un sujeto que sufre un desorden de comida seleccionado del grupo que consiste de obesidad, bulimia, bulimia nerviosa y anorexia nerviosa que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

180
251

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 70000-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US05/01131	International filing date (day/month/year) 13 January 2005 (13.01.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14 January 2004 (14.01.2004)
Applicant H. LUNDBECK A/S		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

18/153

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/01131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 31/445; C07D 211/68, 410/04, 401/10, 401/14
US CL : 514/318, 331; 546/194, 234
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/318, 331; 546/194, 234

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, E	US 2005/0245743 A1 (Marzabadi et al.) 03 November 2005, see entire article especially p.31-33 compounds and claims 1-40.	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		☐ See patent family annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 23 November 2005 (23.11.2005)		Date of mailing of the international search report 08 FEB 2006	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Celia Chung Telephone No. 571-272-1600 <i>Janice Ford</i> for	

LS/151

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/01131

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAS-structure
East/West-images

1536

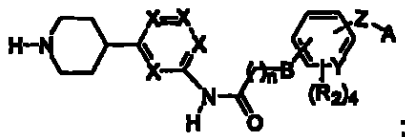
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10/757,982	14/01/2004	US
		(72) Inventor(es) MARZABADI MOHAMMAD R. WETZEL JOHN M, y otros	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14/08/2006		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/08/2005	
Fecha de presentación de la solicitud: 13/01/2005		N° publicación: WO 2005/069834 A2	
No. de solicitud PCT/US2005/01131			
(54) Título: 4 ARIL PIPERIDINAS			

Reivindicación(es):

1. REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que tiene la estructura:

1.



en donde cada X es independientemente CR1 o N, con la condición de que si un X es N entonces el resto de X son CR1;

en donde cada R1 es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO2 alquilo -C1-C7 de cadena recta o ramificada, alquilo, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo, o C3-C6 cicloalquilo -C1-C7 alquilo;

en donde cada R2 es independientemente de -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO2 o alquilo C1-C7 de cadena recta o ramificada, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo;

en donde n es un entero de 2 a 6 inclusive;

en donde B es CH2, CHOH, o CO;

en donde Y es C o N;

en donde Z es O, S, SO, SO2, CH2, CO, CHOH o nulo;
y en donde A es fenil o heteroarilo, donde el fenil o heteroarilo es opcionalmente sustituido con tres o menos R2;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 2 o 3.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada R1 es independientemente -H, -F, -Cl, alcoxí o alquilo C1-C4, de cadena recta o ramificada, o cicloalquilo C3-C6 -alquilo C1-C4.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde cada R2 es independientemente -H, -F, -Cl, o alquilo C1-C4 de cadena recta o ramificada, monofluoroalquilo o polifluoroalquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde X es N.

6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde cada X es CR1.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es piridinilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es tienilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es furanilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

10. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es tiazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

11. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es imidazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

12. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es pirazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

13. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es oxazolilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

14. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es triazinilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

15. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con tres o menos R2.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Z es S, SO, o SO2.

17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Z es CH2, CO o CHOH.

18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Z es O o nulo.

189/106

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
REC: 06-067772-00000-0000
FOLIO 000001 DE 000001
BOGOTA, D.C. JULIO 4 DE 2006
SE
RESE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,127
FECHA : JULIO 4 DE 2006

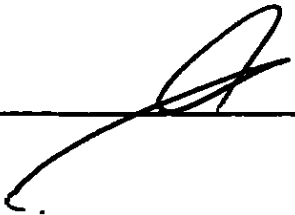
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54928396	04/07/2006	45,727,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
13		NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	234,000.00
		TOTAL :	\$ 234,000.00

CON: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 03003-841-052-5

LS5 153

EXPEDIENTE DE...
RdJ. 06-067772--00000-0000
FOLIO 2000...
...
...
...

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,126
FECHA : JULIO 4 DE 2006

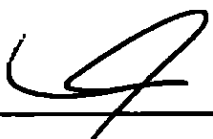
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54928396	04/07/2006	45,727,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	234,000.00
		TOTAL :	\$ 234,000.00

MON: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 03003-891-052-5

REQUISITOS MINIMOS PCT

N A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

12 JUL. 2008

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

A-7
159

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H LUNDBECK A/S

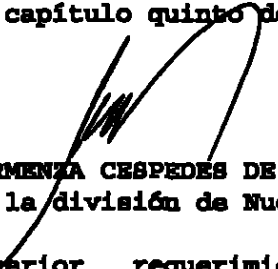
REFERENCIA	Radicación No.	6 67772
	Solicitud internacional	US2005/01131
	Fecha inicio fase nacional	14/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	439
	Oficio No.	10195

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 SET. 2006
adpai