



No. 13-295408- -00000-0000

Fecha: 2013-12-18 15:15:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119



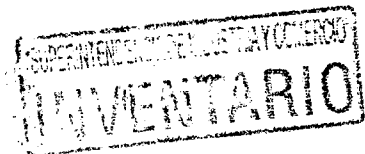
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.



54. TITULO: COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ADICCION

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL

71. SOLICITANTE: GILEAD SCIENCES, INC.

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América.

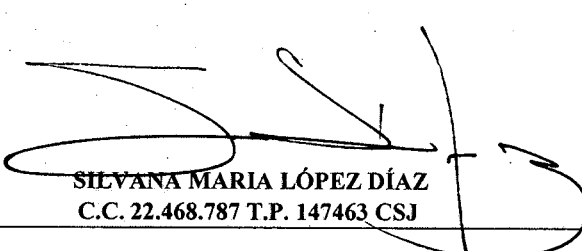
74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-295408- -00000-0000 Fecha: 2013-12-18 15:15:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 119
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/US2012/044809 Fecha 29 de Junio de 2012			
Publicación Internacional No. WO 2013/006400 A1 Fecha 10 de Enero de 2013			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 213/64		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
GILEAD SCIENCES, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 333 Lakeside Drive Foster City, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: California 94404, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
			PAÍS RESIDENCIA
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.	
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1.Estados Unidos de América		US	61/503.923
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/07/01
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☐ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.																																								
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES																																							
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☐ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.																																								
13	REDUCCIÓN DE TASAS																																							
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☐ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento. <table><tr><td>Micro, pequeñas y medianas empresas</td><td>☐</td></tr><tr><td>Universidades públicas o privadas</td><td>☐</td></tr><tr><td>Entidades sin ánimo de lucro</td><td>☐</td></tr></table>			Micro, pequeñas y medianas empresas	☐	Universidades públicas o privadas	☐	Entidades sin ánimo de lucro	☐																																
Micro, pequeñas y medianas empresas	☐																																							
Universidades públicas o privadas	☐																																							
Entidades sin ánimo de lucro	☐																																							
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos																																								
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO																																							
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.																																								
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	<table><tr><td>Nº 13-126442// 13-130517</td><td>Fecha 09/12/2013 17/12/2013</td></tr></table>	Nº 13-126442// 13-130517	Fecha 09/12/2013 17/12/2013																																				
Nº 13-126442// 13-130517	Fecha 09/12/2013 17/12/2013																																							
16	FIRMA DEL APODERADO :																																							
 SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ																																								
17	ANEXOS																																							
<table><tr><td>Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano</td><td>Documentación Jurídica</td></tr><tr><td><table><tr><td>1. ☒ Descripción</td><td>Nº de folios: 96</td></tr><tr><td>2. ☒ Reivindicaciones</td><td>Nº Reivindicaciones: 31</td></tr><tr><td>3. ☐ Dibujos y/o figuras</td><td>Nº folios:</td></tr><tr><td>4. ☒ Resumen.</td><td></td></tr><tr><td>5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>7. ☐ Arte final 12 x 12.</td><td></td></tr><tr><td>8. ☐ Anexo formato digital.</td><td></td></tr></table></td><td><table><tr><td>9. ☒ Poderes, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17</td></tr><tr><td>11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>13. Reducción de tasas</td></tr><tr><td> Micro, pequeñas o medianas empresas</td></tr><tr><td> ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.</td></tr><tr><td> ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.</td></tr><tr><td> Universidades públicas o privadas</td></tr><tr><td> ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación</td></tr><tr><td> Entidades sin ánimo de lucro</td></tr><tr><td> ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.</td></tr><tr><td> ☐ Hoja de información complementaria.</td></tr><tr><td> ☐ Otros, especificar</td></tr><tr><td>14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.</td></tr><tr><td>15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</td></tr><tr><td>16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</td></tr><tr><td>17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</td></tr></table></td></tr></table>			Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano	Documentación Jurídica	<table><tr><td>1. ☒ Descripción</td><td>Nº de folios: 96</td></tr><tr><td>2. ☒ Reivindicaciones</td><td>Nº Reivindicaciones: 31</td></tr><tr><td>3. ☐ Dibujos y/o figuras</td><td>Nº folios:</td></tr><tr><td>4. ☒ Resumen.</td><td></td></tr><tr><td>5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>7. ☐ Arte final 12 x 12.</td><td></td></tr><tr><td>8. ☐ Anexo formato digital.</td><td></td></tr></table>	1. ☒ Descripción	Nº de folios: 96	2. ☒ Reivindicaciones	Nº Reivindicaciones: 31	3. ☐ Dibujos y/o figuras	Nº folios:	4. ☒ Resumen.		5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		7. ☐ Arte final 12 x 12.		8. ☐ Anexo formato digital.		<table><tr><td>9. ☒ Poderes, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17</td></tr><tr><td>11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>13. Reducción de tasas</td></tr><tr><td> Micro, pequeñas o medianas empresas</td></tr><tr><td> ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.</td></tr><tr><td> ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.</td></tr><tr><td> Universidades públicas o privadas</td></tr><tr><td> ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación</td></tr><tr><td> Entidades sin ánimo de lucro</td></tr><tr><td> ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.</td></tr><tr><td> ☐ Hoja de información complementaria.</td></tr><tr><td> ☐ Otros, especificar</td></tr><tr><td>14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.</td></tr><tr><td>15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</td></tr><tr><td>16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</td></tr><tr><td>17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</td></tr></table>	9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17	11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	13. Reducción de tasas	Micro, pequeñas o medianas empresas	☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	Universidades públicas o privadas	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	Entidades sin ánimo de lucro	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	☐ Hoja de información complementaria.	☐ Otros, especificar	14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano	Documentación Jurídica																																							
<table><tr><td>1. ☒ Descripción</td><td>Nº de folios: 96</td></tr><tr><td>2. ☒ Reivindicaciones</td><td>Nº Reivindicaciones: 31</td></tr><tr><td>3. ☐ Dibujos y/o figuras</td><td>Nº folios:</td></tr><tr><td>4. ☒ Resumen.</td><td></td></tr><tr><td>5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.</td><td></td></tr><tr><td>7. ☐ Arte final 12 x 12.</td><td></td></tr><tr><td>8. ☐ Anexo formato digital.</td><td></td></tr></table>	1. ☒ Descripción	Nº de folios: 96	2. ☒ Reivindicaciones	Nº Reivindicaciones: 31	3. ☐ Dibujos y/o figuras	Nº folios:	4. ☒ Resumen.		5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		7. ☐ Arte final 12 x 12.		8. ☐ Anexo formato digital.		<table><tr><td>9. ☒ Poderes, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17</td></tr><tr><td>11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>13. Reducción de tasas</td></tr><tr><td> Micro, pequeñas o medianas empresas</td></tr><tr><td> ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.</td></tr><tr><td> ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.</td></tr><tr><td> Universidades públicas o privadas</td></tr><tr><td> ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación</td></tr><tr><td> Entidades sin ánimo de lucro</td></tr><tr><td> ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.</td></tr><tr><td> ☐ Hoja de información complementaria.</td></tr><tr><td> ☐ Otros, especificar</td></tr><tr><td>14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.</td></tr><tr><td>15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</td></tr><tr><td>16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</td></tr><tr><td>17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</td></tr></table>	9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17	11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	13. Reducción de tasas	Micro, pequeñas o medianas empresas	☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	Universidades públicas o privadas	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	Entidades sin ánimo de lucro	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	☐ Hoja de información complementaria.	☐ Otros, especificar	14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.					
1. ☒ Descripción	Nº de folios: 96																																							
2. ☒ Reivindicaciones	Nº Reivindicaciones: 31																																							
3. ☐ Dibujos y/o figuras	Nº folios:																																							
4. ☒ Resumen.																																								
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.																																								
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.																																								
7. ☐ Arte final 12 x 12.																																								
8. ☐ Anexo formato digital.																																								
9. ☒ Poderes, si fuera el caso.																																								
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17																																								
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.																																								
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.																																								
13. Reducción de tasas																																								
Micro, pequeñas o medianas empresas																																								
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.																																								
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.																																								
Universidades públicas o privadas																																								
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación																																								
Entidades sin ánimo de lucro																																								
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.																																								
☐ Hoja de información complementaria.																																								
☐ Otros, especificar																																								
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.																																								
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.																																								
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.																																								
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.																																								

ANEXO INVENTORES

- 1.) **CANNIZZARO, Carina, E.**
(C/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);
- 2.) **GRAUPE, Michael.**
(C/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);
- 3.) **GERRERO, Juan, A.**
(C/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);
- 4.) **STRICKLEY, Robert, G.**
(C/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);
- 5.) **VENKATARAMANI, Chandrasekar**
(C/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);
- 6.) **ZABLOCKI, Jeff.**
(c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);
- 7.) **LU, Yanfan**
(C/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

[001] La presente descripción se relaciona con novedosos inhibidores de la aldehído deshidrogenasa (ALDH-2) mitocondrial humana y su uso en el tratamiento de la dependencia a drogas de adicción en mamíferos, tal como una adicción a agentes productores de dopamina tales como la cocaína, opiáceos, anfetaminas, nicotina y alcohol. La descripción se relaciona además con métodos para el uso de tales compuestos, y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[002] En la actualidad, la dependencia de las drogas de adicción provoca importantes problemas de salud en todo el mundo. Por ejemplo, el abuso de alcohol y la dependencia del alcohol pueden causar enfermedad hepática, pancreática y renal, enfermedades del corazón, incluyendo la miocardiopatía dilatada, polineuropatía, hemorragia interna, deterioro cerebral, intoxicación por alcohol, aumento de la incidencia de muchos tipos de cáncer, insomnio, depresión, ansiedad e incluso el suicidio. El consumo excesivo de alcohol en mujeres embarazadas también puede provocar el síndrome de alcohol fetal, el cual es una afección incurable. Por lo demás, el abuso de alcohol y la dependencia del alcohol son los principales factores que contribuyen a lesiones en la cabeza, accidentes en vehículos motorizados, violencia y agresiones, y otros problemas neurológicos y otros problemas médicos.

[003] El Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de EE.UU. (NIDA, National Institute on Drug Abuse) estima que la adicción a la nicotina mata cerca de 500.000 estadounidenses cada año. Este total representa alrededor de 1 de cada 6 muertes en los EE.UU. producidas por cualquier causa, y es más que el total de muertes provocadas por el uso de alcohol, cocaína, heroína, el suicidio, los accidentes automovilísticos, incendios y el SIDA combinados. El fumar cigarrillos es el método más popular de uso de nicotina, pero también hay productos de tabaco que no producen humo como el rapé y el tabaco de mascar.

[004] La adicción a la nicotina está vinculada a estados patológicos tales como leucemia, cataratas, y neumonía, es la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes por cáncer, siendo el principal el cáncer de pulmón. Además del cáncer, el fumar cigarrillos también causa enfermedades pulmonares, tal como bronquitis y enfisema; exagera los

síntomas del asma, y, en general, es la causa de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. También es bien sabido que el fumar cigarrillos aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, ataque cardíaco, enfermedad vascular, aneurisma, y similares.

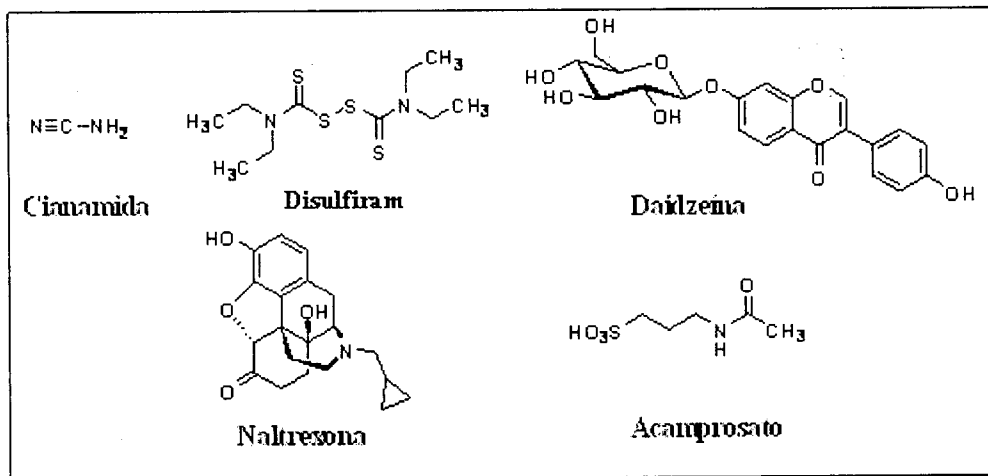
[005] Otro problema de salud importante es causado por el abuso de cocaína. Los efectos físicos del uso de cocaína incluyen constricción de los vasos sanguíneos, pupilas dilatadas y aumento de la temperatura, frecuencia cardíaca y presión arterial. Un usuario de cocaína puede experimentar emergencias cardiovasculares o cerebrovasculares agudas, tales como un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular, que podrían provocar una muerte súbita. Otras complicaciones asociadas con el uso de cocaína incluyen alteraciones del ritmo cardíaco, dolor de pecho e insuficiencia respiratoria, convulsiones, dolores de cabeza y complicaciones gastrointestinales tales como dolor abdominal y náuseas. Debido a que la cocaína tiene tendencia a disminuir el apetito, muchos usuarios crónicos pueden desnutrirse. El uso repetido de cocaína puede conducir a un estado de aumento de la irritabilidad, inquietud y paranoia. Esto puede dar como resultado un período de psicosis paranoica aguda (full-blown), en la que el usuario pierde el contacto con la realidad y experimenta alucinaciones auditivas. Por otra parte, es bien sabido que es común el abuso concurrente de nicotina, cocaína y alcohol. Se ha encontrado que la combinación de cocaína y alcohol ejerce mayor toxicidad cardiovascular en los seres humanos que cualquiera de las dos drogas por sí sola.

[006] Históricamente, el tratamiento de la dependencia química involucraba principalmente intentos de persuadir a los pacientes a dejar de utilizar la sustancia de forma voluntaria (terapia conductual). Sin embargo, la cocaína, la morfina, las anfetaminas, la nicotina y el alcohol, y otros tipos de agentes que producen dopamina son sustancias altamente adictivas, y la dependencia a dichas drogas puede ser más difícil de romper y es significativamente más dañina que la dependencia a la mayoría de otras sustancias adictivas. En particular, la dependencia al alcohol, la cocaína y la heroína son típicamente trastornos crónicos recidivantes.

[007] Ha habido un cierto éxito moderado en proporcionar tratamientos efectivos para la adicción al tabaco mediante el uso de terapia de reemplazo de nicotina, tal como chicles de nicotina o parche transdérmico de nicotina. Adicionalmente, se han probado fármacos antidepresivos y antihipertensivos, con un éxito moderado. También se ha intentado tratar la adicción al tabaco persuadiendo a los pacientes a dejar de usar el tabaco de forma voluntaria (terapia conductual), pero este método no ha demostrado ser muy exitoso. Por lo cual, es claramente deseable encontrar un tratamiento para la adicción al tabaco que

reduzca o evite el ansia o “craving” por nicotina que no involucre la terapia de reemplazo de nicotina o el uso de fármacos antidepresivos y antihipertensivos.

[008] En consecuencia, ha habido gran interés en la comunidad científica por intentar encontrar sustancias que podrían emplearse para disminuir la dependencia a agentes adictivos. Los compuestos que han sido previamente utilizados para el tratamiento del abuso de alcohol incluyen disulfiram (Antabuse™), cianamida, naltrexona y acamprosato.



[009] La naltrexona, un antagonista clásico de los opioides, parece actuar mediante la reducción del ansia de alcohol en pacientes abstinentes. Sin embargo el fármaco es hepatotóxico y causa efectos secundarios que a menudo requieren intervención médica. El acamprosato, otro fármaco aprobado, se cree que actúa modulando los sistemas glutamatérgicos, sólo tiene una eficacia moderada y produce efectos secundarios graves que incluyen diarrea, reacciones alérgicas, latidos irregulares del corazón y presión arterial baja o alta. El disulfiram, un inhibidor de aldehído deshidrogenasa, actúa al interferir con la ruta metabólica de alcohol. Normalmente, el alcohol es metabolizado a acetaldehído, el cual a su vez es transformado por oxidación a ácido acético mediante la enzima aldehído deshidrogenasa. El disulfiram inhibe a la aldehído deshidrogenasa y por lo tanto previene la oxidación del acetaldehído, generado por alcohol, a ácido acético. Sin embargo, el consumo de alcohol durante el tratamiento con disulfiram conduce a la acumulación de acetaldehído, lo que induce efectos secundarios desagradables. Debido a que el disulfiram no reduce el ansia de alcohol, el éxito con el fármaco depende de un alto grado de motivación del paciente, ya que los pacientes que deseen beber pueden simplemente dejar de tomar el medicamento. Adicionalmente, se ha propuesto recientemente que el disulfiram puede ser usado para el tratamiento de la dependencia a la cocaína (por ejemplo, ver Bonet *et al.*, *Journal of Substance Abuse Treatment*, **26** (2004), 225-232).

[010] Recientemente se ha demostrado que una isoflavona conocida como daidzeína y los derivados estructuralmente relacionados de la misma son efectivos en la supresión de la ingesta de etanol. La daidzeína es el principal componente activo obtenido a partir de

extractos de *Radix Puerariae*, un medicamento tradicional chino que suprime la ingesta de etanol en hámsteres dorados de Siria. Ver Keung, W. M. y Vallee, B. L. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 10008-10012 y Keung, W. M., Klyosov, A. A., y Vallee, B. L. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 1675-1679, y Las patentes de EE.UU. 5.624.910 y 6.121.010. Las Patentes de EE.UU. 5.624.910 y 6.121.010 divulgan derivados de éter isoflavona de daidzeína, que se demostró eran efectivos para tratar la dependencia a etanol.

[011] De forma mecanicista, la daidzeína y sus derivados demostraron ser inhibidores potentes y selectivos de la aldehído deshidrogenasa (ALDH-2) mitocondrial humana, que es una enzima involucrada en la principal vía enzimática responsable del metabolismo del etanol en los seres humanos. Parece ser preferible que los análogos de la daidzeína inhiban a la ALDH-2 selectivamente con respecto a la vía de la monoamino oxidasa (MAO), ya que los análogos de daidzeína que inhiben tanto la ALDH-2 como la MAO exhibieron una menor actividad antidipsotrópica. Alternativamente, el documento WO 2008/014497 divulgó novedosos derivados de isoflavona que son inhibidores selectivos de ALDH-2 con poco efecto sobre la vía de la MAO y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de la dependencia al alcohol.

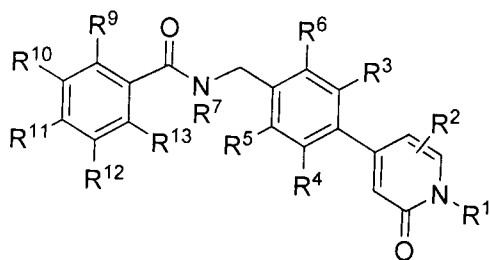
[012] En vista de los descubrimientos indicados anteriormente, ha surgido una demanda por clases adicionales de compuestos que sean seguros y efectivos para el tratamiento de la dependencia al alcohol, pero que son estructuralmente distintos de disulfiram, cianamida, naltrexona; acamprosato, daidzeína, y a análogos de los mismos. Idealmente, tales clases adicionales de compuestos también serán útiles para el tratamiento de otros agentes adictivos, tales como cocaína, heroína y nicotina, y, en particular, para disminuir la tendencia de los consumidores a las recaídas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[013] Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los compuestos de Fórmula (I), tal como se describen a continuación, aunque relacionados estructuralmente con los compuestos conocidos para el tratamiento de agentes adictivos, no obstante, son efectivos para el tratamiento de la dependencia a alcohol según lo determinado a partir de los estudios de modelos que también se describen en el presente documento. Además, los compuestos de Fórmula (I) son efectivos en el tratamiento de otros agentes adictivos como la cocaína, la heroína y la nicotina. En particular, los compuestos de Fórmula (I) mejoran la tendencia de los consumidores a la recaída. En ciertos aspectos, los compuestos de Fórmula (I) inhiben selectivamente la ALDH-2 con respecto a la vía de la monoamino oxidasa (MAO).

[014] Por consiguiente, en ciertos aspectos, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):

Hola
en
blanco



Fórmula (I)

en donde:

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, ó halo;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, $-OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, alquilo opcionalmente sustituido, alquilenilo opcionalmente sustituido, alquiniilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, acilo, acilamino, $-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)$, ciano, halo, $-SO_2NR^{24}R^{25}$; ó $-NR^{24}R^{25}$;

R^7 es hidrógeno ó alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

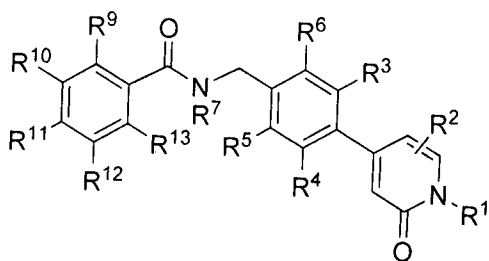
cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; ó R^{20} y R^{21} se pueden combinar para representar un solo catión divalente Zn^{2+} , Ca^{2+} , o Mg^{2+} .

cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido ó $-NR^{24}R^{25}$; y

cada uno de R^{24} y R^{25} se selecciona independientemente de hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ó cuando se combinan juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo; o

una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o un tautómero del mismo.

Se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

en donde:

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, $-C(O)R^{22}$, ó $-SO_2R^{23}$;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, o halo;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, $-OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, alquilo opcionalmente sustituido, alquileo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, acilo, acilamino, $-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)$, ciano, halo, $-SO_2NR^{24}R^{25}$; ó $-NR^{24}R^{25}$;

R^7 es hidrógeno ó alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

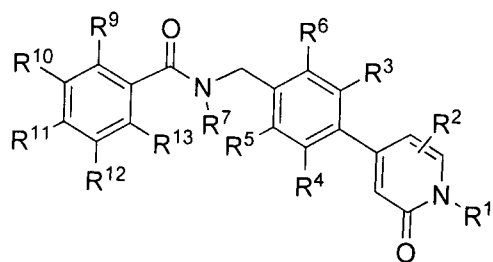
cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; ó R^{20} y R^{21} se pueden combinar para representar un solo catión divalente Zn^{2+} , Ca^{2+} , ó Mg^{2+} .

cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido ó $-NR^{24}R^{25}$; y

cada uno de R^{24} y R^{25} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} o cuando se combinan juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo; o

una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o un tautómero del mismo.

También se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

en donde:

R^1 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, $-CH_2OR^{22}$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$;

R^2 es hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , ó halo;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, ó $-CH_2OR^{22}$;

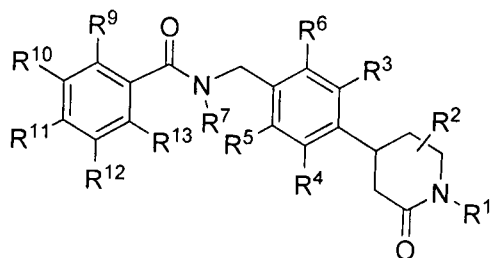
R^7 es hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , hidrógeno, ó alquilo C_{1-6} ;

cada R^{22} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o bencilo; ó

una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o un tautómero del mismo.

[015] También se proporciona un compuesto de fórmula II



Fórmula (II)

en donde:

R^1 es hidrógeno, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, ó alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halo, alquilo inferior C_{1-6} opcionalmente sustituido, ó cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, aminocarbonilo, acilo, acilamino, $-\text{O}-$ (alquilo C_1 a C_6)- $\text{O}-$ (alquilo C_1 a C_6), ciano, halo, $-\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, alquilo opcionalmente sustituido, alquileo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, ó heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno ó alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; ó R^{20} y R^{21} se pueden combinar para representar un solo catión divalente Zn^{2+} , Ca^{2+} , ó Mg^{2+} .

cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido ó $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$; y

cada uno de R^{24} y R^{25} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} o cuando se combinan juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo; ó

una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o un tautómero del mismo.

En ciertos aspectos, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, estereoisómero, solvato o hidrato del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable).

[016] En ciertos aspectos, se proporcionan métodos de uso de los compuestos de Fórmula (I) en el tratamiento de la adicción a un agente productor de dopamina. El método comprende administrar a un mamífero que lo necesita una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I). Tales enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, el tratamiento de la dependencia a la cocaína, opiáceos, anfetaminas, nicotina y alcohol.

[017] Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) incluyen, pero no están limitados a:

2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) bencil)benzamida (1);

2,6-dicloro-*N*-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida (2);

2-cloro-3-fluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (3);
 2-cloro-6-metil-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (4);
 2,6-dimetil-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (5);
 2,6-dicloro-*N*-[4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida (6);
 2-cloro-3,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (7);
 2,6-dicloro-*N*-(3-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (8);
 2,6-dicloro-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (9);
 2,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (10);
 2-cloro-6-fluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (11);
 2,6-dicloro-*N*-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (12);
 2,6-dicloro-*N*-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (13); y
 mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H -piridin-1-ilmetil) ester de
 ácido fosfórico (14); o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero
 individual, mezcla de estereoisómeros, o tautómero del mismo.

[018] En el presente documento se describen formas de realización adicionales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[019] Antes de describir las presentes composiciones y métodos, debe entenderse que la divulgación no está limitada a los compuestos, composiciones, metodologías, protocolos, líneas celulares, ensayos y reactivos particulares descritos, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir formas de realización particulares, y no pretende limitar el alcance según es expuesto en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción Detallada de las Figuras

La Figura 1 muestra una reducción significativa ($p < 0,05$ en comparación con el vehículo) en la autoadministración de alcohol en base a presiones de palanca.

La Figura 2 es una representación gráfica de diseño del estudio de reemplazo de señal de cocaína.

La Figura 3 muestra una inhibición significativa en la reinstalación de las señales de cocaína en ratas a las cuales se administra oralmente un compuesto de la invención en comparación con el vehículo.

La Figura 4 muestra una inhibición significativa en la reinstalación de las señales de cocaína en ratas a las cuales se administra oralmente un compuesto de la invención en comparación con el vehículo.

La Figura 5 muestra una reducción significativa en la autoadministración de nicotina en ratas a las cuales se administra oralmente un compuesto de la invención en comparación con el vehículo.

La Figura 6 muestra una reducción significativa en la autoadministración de nicotina en ratas a las cuales se administra oralmente un compuesto de la invención en comparación con el vehículo.

La Figura 7 muestra una reducción significativa en la autoadministración de nicotina en ratas a las que se ha administrado de forma crónica dosis orales de un compuesto de la invención en comparación con el vehículo.

Definiciones y Parámetros Generales

[020] Tal como se utilizan en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases están destinadas, generalmente, a tener los significados indicados a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el cual se utilicen indique lo contrario.

[021] El término “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada monorradical saturada ramificada o no ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

[022] El término “alquilo sustituido” se refiere a:

- 1) un grupo alquilo, según lo definido con anterioridad, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes) seleccionados de entre el grupo que consiste en alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclioxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, alquilo, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo-SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden además estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi,

carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

2) un grupo alquilo, según lo definido con anterioridad, que está interrumpido por 1 a 10 átomos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 átomos) seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR^a , donde R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden además estar opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en el cual R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

3) un grupo alquilo, según lo definido con anterioridad, que tiene tanto 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, según lo definido con anterioridad, y está también interrumpido por 1 a 10 átomos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 átomos), según lo definido con anterioridad.

[023] El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena hidrocarbonada monorradical saturada ramificada o no ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares.

[024] El término "alquilo inferior sustituido" se refiere a un alquilo inferior, según lo definido con anterioridad, que tiene de 1 a 5 sustituyentes (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes), tal como se definió para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior, según lo definido con anterioridad, que está interrumpido por 1, 2, 3, 4, o 5 átomos, como se definió para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior, según lo definido con anterioridad, que tiene tanto 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, según lo definido con anterioridad, y que también está interrumpido por 1, 2, 3, 4, o 5 átomos, según lo definido con anterioridad.

[025] El término "alquileo" se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada, que tiene típicamente de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-10 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de carbono átomos). Este término es ejemplificado por grupos tales como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), los isómeros de propileno (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), y similares.

[026] El término "alquileo inferior" se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada, que tiene típicamente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

A

[027] El término “alquileo sustituido” se refiere a:

- 1) un grupo alquileo, según lo definido con anterioridad, que tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicliloxilo, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo-SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden además estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- 2) un grupo alquileo, según lo definido con anterioridad, que está interrumpido por 1-10 grupos (por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 grupos) seleccionados independientemente entre -O-, -S-, sulfonilo, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N-, y -NR^a, donde R^a se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; ó
- 3) un grupo alquileo, según lo definido con anterioridad, que tiene tanto 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, según lo definido con anterioridad, y está también interrumpido por 1 a 10 grupos, según lo definido con anterioridad. Ejemplos de alquileos sustituidos son clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), isómeros de 2-carboxipropileno (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietilo (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), etilmetilaminoetilo (-CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂-), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), y similares.

[028] El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, donde arilo y alquileo son definidos en el presente documento. “Aralquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo son ejemplificados por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, y similares.

[029] El término “aralquilo” se refiere al grupo -O-aralquilo. “Aralquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo son ejemplificados por benciloxilo, feniletiloxilo, y similares.

- [030] El término “alcoxi” se refiere al grupo R-O-, donde R es un alquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el cual Y es un alquileo opcionalmente sustituido y Z es un alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido, donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno son tal como se definen en el presente documento. Grupos alcoxi típicos son alquilo-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1, 2-dimetilbutoxi, y similares.
- [031] El término “alcoxi inferior” se refiere al grupo R-O- en el cual R es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, según lo definido con anterioridad. Este término es ejemplificado por grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares.
- [032] El término “alquiltio” se refiere al grupo R-S-, donde R es como se define para alcoxi.
- [033] El término “alqueno” se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene típicamente de 2 a 20 átomos de carbono (más típicamente de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo, 1, 2, o 3 dobles enlaces carbono-carbono. Grupos alqueno típicos incluyen etenilo (o vinilo, es decir, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno (o alilo, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), biciclo[2.2.1]hepteno, y similares. En el caso de que alqueno esté unido al nitrógeno, el doble enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.
- [034] El término “alqueno inferior” se refiere a alqueno, según lo definido con anterioridad, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.
- [035] El término “alqueno sustituido” se refiere a un grupo alqueno según lo definido con anterioridad que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo-SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden además estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi,

halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[036] El término “alquinilo” se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, que tiene típicamente de 2 a 20 átomos de carbono (más típicamente de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 2 a 6 átomos de carbono) y que tiene de 1 a 6 enlaces triple carbono-carbono, por ejemplo, 1 2, o 3 enlaces triple carbono-carbono. Los grupos alquinilo típicos incluyen etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargilo (o propinilo, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$), y similares. En el caso de que alquinilo esté unido al nitrógeno, el triple enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.

[037] El término “alquinilo sustituido” se refiere a un grupo alquinilo según lo definido con anterioridad que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-\text{SO}$ -alquilo, $-\text{SO}$ -arilo, $-\text{SO}$ -heteroarilo- SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo y $-\text{SO}_2$ -heteroarilo. A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden además estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[038] El término “aminocarbonilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o donde dos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[039] El término “éster” o “carboxiéster” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, el cual puede además estar opcionalmente sustituido por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, en el cual R^a es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[040] El término “acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden además estar opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, o $\text{-S(O)}_n\text{R}$, en el cual R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[041] El término “aciloxi” se refiere a los grupos -OC(O)-alquilo , $\text{-OC(O)-cicloalquilo}$, $\text{-OC(O)-arilo-OC(O)-heteroarilo}$ y $\text{-OC(O)-heterociclilo}$. A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $\text{-S(O)}_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[042] El término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tienen un sólo anillo (por ejemplo, fenilo), o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o anillos múltiples condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo, y antrilo). Los arilos típicos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo, y similares.

[043] A menos que la definición limite de otro modo al sustituyente arilo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxí, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociciloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo , -SO-arilo , -SO-heteroarilo , $\text{-SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{-arilo}$ y $\text{-SO}_2\text{-heteroarilo}$. A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $\text{-S(O)}_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[044] El término “ariloxi” se refiere al grupo aril-O- , en donde el grupo arilo es según lo definido con anterioridad, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos también según lo definido con anterioridad. El término “ariltio” se refiere al grupo R-S- , donde R es como se definió para arilo.

[045] El término “amino” se refiere al grupo -NH_2 .

[046] El término “amino sustituido” se refiere al grupo -NRR donde cada R se selecciona independientemente desde el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo siempre que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el cual Y es un alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. A menos que estén limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[047] El término “carboxialquilo” se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento, y puede además estar opcionalmente sustituidos con alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en el cual R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[048] El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un sólo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un sólo anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples tales como adamantilo, y biciclo[2.2.1]heptano, o grupos alquilo cíclicos a los cuales se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares.

[049] El término “cicloalqueno” se refiere a grupos alquilo cíclicos de entre 3 a 20 átomos de carbono que tienen un sólo anillo cíclico o múltiples anillos condensados y que tiene al menos un enlace doble y preferentemente entre 1 a 2 dobles enlaces.

[050] Los términos “cicloalquilo sustituido” y “cicloalqueno sustituido” se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalqueno que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociciloxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. El término “cicloalquilo sustituido” también incluye grupos cicloalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono anulares del grupo cicloalquilo es un grupo carbonilo (es decir, un átomo de oxígeno es oxo al anillo). A menos que estén limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi,

carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[051] El término “halógeno” o “halo” se refiere a fluoro, bromo, cloro, y yodo.

[052] El término “acilo” indica un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, en el cual R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[053] El término “alcoxycarbonilamino” se refiere a un grupo $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}$ en el cual R es alquilo opcionalmente sustituido.

[054] El término “alquilamina” se refiere a R-NH_2 en el cual R es alquilo opcionalmente sustituido.

[055] El término “dialquilamina” se refiere a R-NHR en el cual cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

[056] El término “trialquilamina” se refiere a NR_3 en el cual R cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

[057] El término “azido” se refiere a un grupo $-\text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}$.

[058] El término “hidroxilo” o “hidroxilo” se refiere a un grupo $-\text{OH}$.

[059] El término “ariltio” se refiere al grupo $-\text{S-arilo}$.

[060] El término “heterociciltio” se refiere al grupo $-\text{S-heterociclilo}$.

[061] El término “alquiltio” se refiere al grupo $-\text{S-alquilo}$.

[062] El término “aminosulfonilo” se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{NRR}$, en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que estén limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociciloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-\text{SO}$ -alquilo, $-\text{SO}$ -arilo, $-\text{SO}$ -heteroarilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo, SO_2 -arilo y $-\text{SO}_2$ -heteroarilo.

[063] El término “aminocarbonilamino” se refiere al grupo $-\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, en donde R^{C} es hidrógeno o alquilo y cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste

en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. A menos que estén limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden además estar sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo-SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

[064] El término “heterociclooxi” se refiere al grupo -O-heterociclilo.

[065] El término “alcoxiamino” se refiere al grupo -NHOR en el cual R es alquilo opcionalmente sustituido.

[066] El término “hidroxiamino” se refiere al grupo -NHOH.

[067] El término “heteroarilo” se refiere a un grupo que comprende anillos individuales o múltiples que comprenden de 1 a 15 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre dentro de por lo menos un anillo. El término “heteroarilo” es genérico para los términos “heteroarilo aromático” y “heteroarilo parcialmente saturado”. El término “heteroarilo aromático” se refiere a un heteroarilo en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de heteroarilos aromáticos incluyen pirrol, tiofeno, piridina, quinolina, pteridina. El término “heteroarilo parcialmente saturado” se refiere a un heteroarilo que tiene una estructura equivalente a un heteroarilo aromático fundamental, el cual ha tenido uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo aromático fundamental saturado. Ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano, y similares.

[068] A menos que la definición limite de otro modo al sustituyente heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes) seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo (un alquil éster), ariltio, heteroarilo, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo-SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden además estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo,

carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2. Tales grupos heteroarilo pueden tener un sólo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo, benzotiazolo o benzotienilo). Ejemplos de heterociclos y heteroarilos con nitrógeno incluyen, pero están limitados a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares, así como los compuestos heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

[069] El término “heteroariloxi” se refiere al grupo heteroarilo-O-.

[070] El término “heterociclilo”, “heterociclo” o “heterocíclico” se refiere a un grupo monorradical saturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, que tienen entre 1 a 40 átomos de carbono y desde 1 a 10 heteroátomos, preferentemente de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno dentro del anillo.

[071] A menos que la definición limite de otro modo al sustituyente heterocíclico, tales grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes (típicamente 1, 2, o 3 sustituyentes), seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxí, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroaril, aminosulfonil, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociciloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que sean limitados de algún otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden además estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en donde R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2. Los heterocíclicos preferidos incluyen tetrahidrofurano, morfolino, piperidinilo, y similares.

[072] El término “tiol” se refiere al grupo -SH.

[073] El término “alquiltio sustituido” se refiere al grupo -S- alquilo sustituido.

[074] El término “heteroariltiol” se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo, según lo definido con anterioridad, incluye grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido anteriormente.

[075] El término “sulfóxido” se refiere a un grupo $-S(O)R$, en el cual R es alquilo, arilo o heteroarilo. “Sulfóxido sustituido” se refiere a un grupo $-S(O)R$, en el cual R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se define en le presente documento.

[076] El término “sulfona” se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el cual R es alquilo, arilo, o heteroarilo. “Sulfona sustituida” se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el cual R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, tal como se define en el presente documento.

[077] El término “ceto” u “oxo” se refiere al grupo $-C(O)-$.

[078] El término “tiocarbonilo” se refiere a un grupo $-C(S)-$.

[079] El término “carboxi” se refiere a un grupo $-C(O)-OH$.

[080] “Opcional” u “opcionalmente” significa que pueden o no producirse el evento o circunstancia descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia se produce y casos en que no lo hace.

[081] Un grupo “sustituido” incluye formas de realización en las que un sustituyente monorradical está unido a un solo átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación), y también incluye formas de realización en las que el sustituyente puede ser un grupo puente dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando de este modo un anillo fusionado en el grupo sustituido.

[082] Cuando un grupo dado (radical) se describe en el presente documento como estando unido a un segundo grupo y el sitio de unión no es explícito, el grupo dado puede estar unido en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un “fenilo sustituido con alquilo inferior”, donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. En este sentido, un “sitio disponible” es un sitio del grupo en el cual un hidrógeno del grupo puede ser reemplazado con un sustituyente.

[083] Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo, el “compuesto de Fórmula (I)”) se pretende que abarque los compuestos de la divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, hidratos, polimorfos, y profármacos de tales compuestos. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden ser producidos como una mezcla racémica o como enantiómeros o diastereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una Fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla

racémica o no racémica de un compuesto intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o por resolución del compuesto por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así como mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros son abarcados dentro del alcance de la presente invención, se pretende que todos ellos estén representados por las estructuras de esta memoria descriptiva, a menos que se indique específicamente lo contrario.

[084] “Isómeros” son diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros incluyen los estereoisómeros, enantiómeros, y diastereómeros.

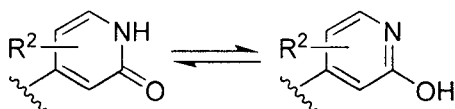
[085] “Estereoisómeros” son isómeros que difieren únicamente en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

[086] “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término “(±)” se utiliza para designar una mezcla racémica cuando corresponda.

[087] “Diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro.

[088] La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R/S de Cahn Ingold & Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se denominan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro-o levorrotatoria) en que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

[089] Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácidos imídicos. Independientemente de cuál tautómero se muestra, y independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, un experto con conocimientos normales en la técnica entiende que los compuestos comprenden tanto los tautómeros de amida y ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácidos imídicos. Del mismo modo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida. A continuación se muestran ejemplos no limitantes de tautómeros que comprenden amida y que comprenden ácido imídico:



[090] El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, según lo definido más abajo, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo de la condición del sujeto y la enfermedad que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden ser fácilmente determinados por un experto con conocimientos normales en la técnica.

[091] El término “polimorfo” se refiere a las diferentes estructuras cristalinas de un compuesto cristalino. Los diferentes polimorfos pueden ser resultado de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o las diferencias en empaquetamiento entre los diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional).

[092] El término “solvato” se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula (I) y un solvente.

[093] El término “hidrato” se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula (I) y agua.

[094] El término “profármaco” se refiere a un compuesto de Fórmula (I) que incluye grupos químicos que, *in vivo*, pueden ser convertidos y/o pueden ser escindidos del resto de la molécula para proporcionar el fármaco activo, un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un metabolito biológicamente activo del mismo.

[095] Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), también se pretende que representen formas no marcadas, así como también formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente memoria, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como, pero no limitados a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , y ^{125}I . Varios compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Tales compuestos isotópicamente marcados pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, sigla del inglés positron emission tomography) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, sigla del inglés single-photon

emission computed tomography) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radiactivo de los pacientes.

[096] Los compuestos terapéuticos de la invención sustituidos o marcados con deuterio pueden tener propiedades DMPK mejoradas (farmacocinética y metabolismo de fármacos, del inglés drug metabolism and pharmacokinetics) en relación a la distribución, metabolismo y excreción (ADME, siglas en inglés de absorption, distribution, metabolism, and excretion). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, en particular de deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que en este contexto el deuterio es considerado como un sustituyente en el compuesto de la Fórmula (I).

[097] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente de deuterio, puede ser definida mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta invención cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo en particular, se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta invención cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) se entiende que representa deuterio.

[098] El término “tratamiento” o “tratar” significa cualquier administración de un compuesto de la invención a un mamífero que tiene una enfermedad o que es susceptible a contraer una enfermedad con los siguientes propósitos:

- (i) prevenir la enfermedad, es decir, que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de los síntomas clínicos, y/o

(iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

[099] En muchos casos, los compuestos de esta descripción son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

El término “agentes productores de dopamina” como se usa en el presente documento incluye nicotina, alcohol, anfetaminas, otras drogas de adicción y alimentos, especialmente los alimentos azucarados. Por lo tanto las enfermedades relacionadas con agentes productores de dopamina incluyen la adicción al alcohol, cocaína, marihuana, nicotina, alimentos y sus secuelas, por ejemplo, la obesidad.

[0100] El término “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son ni biológicamente ni de otro modo indeseables. Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, litio, amonio, sales de calcio y de magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquilo sustituido)aminas, tri(alquilo sustituido)aminas, alquenilaminas, aminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenilo sustituido)aminas, tri (alquenilo sustituido) aminas, cicloalquilaminas, di (cicloalquil) aminas, tri (cicloalquil) aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilamina trisustituidas, cicloalquenilaminas, di (cicloalquenil) aminas, tri (cicloalquenil) aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di-y tri-aminas mixtas, donde al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan de entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También se incluyen las aminas en las cuales dos o tres sustituyentes, junto con el amino nitrógeno, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

[0101] Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri (iso-propil) amina, tri (n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina,

N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

[0102] Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

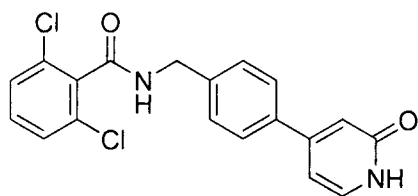
[0103] Tal como se utiliza en la presente memoria, “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tal medio y agentes en sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Se contempla su uso en las composiciones terapéuticas, excepto cuando cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

[0104] Cuando un grupo dado (radical) es descrito en el presente documento como estando unido a un segundo grupo y el sitio de unión no es explícito, el grupo dado puede estar unido en cualquier sitio disponible del grupo dado a cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un “fenilo sustituido con alquilo inferior”, donde los sitios de unión no son explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. En este sentido, un “sitio disponible” es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede ser sustituido con un sustituyente.

[0105] Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente el cual está en sí mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, etc) no están destinados a ser incluidos en el presente documento. Tampoco se incluye un número infinito de sustituyentes, ya sea que los sustituyentes son iguales o diferentes. En tales casos, el número máximo de tales sustituyentes es tres. Cada una de las definiciones anteriores está, por lo tanto, restringida por una limitación como, por ejemplo, grupos arilo sustituidos están limitados a-arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

Compuestos de Fórmula (I)

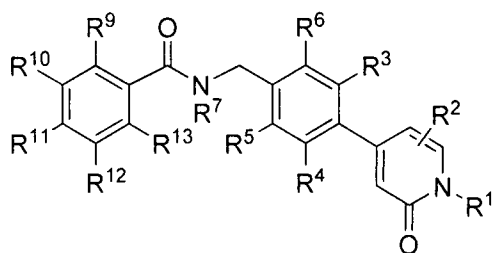
[0106] *Nomenclatura*: La denominación y numeración de los compuestos se ilustra con un compuesto representativo (2):



(2)

específicamente: 2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-benzil] -benzamida.

[0107] Por consiguiente, en ciertos aspectos, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (Ia)

en donde:

R^1 es hidrógeno, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, $-CN$, halo, alquilo inferior C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalquilo;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, aminocarbonilo, acilo, acilamino, $-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)-$, $O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)$, ciano, halo, $-SO_2NR^{24}R^{25}$, $-NR^{24}R^{25}$, alquilo opcionalmente sustituido, alquilenos opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

en donde dicho alquilo, alquilenos, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido son opcionalmente sustituidos con uno, dos

o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-\text{NO}_2$, fenilo, heterocíclico, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{CN}$ y $-\text{O}-\text{R}^{24}$;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ; o R^{20} y R^{21} se pueden combinar para representar un solo catión divalente Zn^{2+} , Ca^{2+} , o Mg^{2+} ;

cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$; y

cada uno de R^{24} y R^{25} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} o cuando se combinan junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo; o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o tautómero de los mismos.

[0108] En ciertas formas de realización, R^1 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^1 es alquilo C_{1-6} . En ciertas formas de realización, R^1 es metilo. En ciertas formas de realización, R^1 es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$; y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , o hidrógeno. En ciertas formas de realización, al menos uno de R^1 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} no es hidrógeno. En otras formas de realización, al menos dos de R^1 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} no es hidrógeno.

[0109] En ciertas formas de realización, R^2 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^2 es alquilo C_{1-6} . En ciertas formas de realización, R^2 es metilo. En ciertas formas de realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste de etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, y n-hexilo. En ciertas formas de realización, R^2 es halo. En ciertas formas de realización, R^2 es fluoro. En ciertas formas de realización, R^2 es cloro. En ciertas formas de realización, R^2 es bromo. En ciertas formas de realización, R^2 es yodo. En ciertas formas de realización, cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-\text{O}-$ (alquilo C_1 a C_6)- $\text{O}-$ (alquilo C_1 a C_6), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, ciano, o halo. En ciertas formas de realización, cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o halo. En ciertas formas de realización, uno de R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 es alquilo C_{1-6} o halo. En ciertas formas de realización, uno de R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 se selecciona del grupo que consiste de etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, y n-hexilo. En ciertas formas de realización, uno

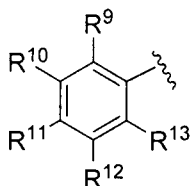
de R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 es metilo. En ciertas formas de realización, uno de R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 es fluoro. En ciertas formas de realización, uno de R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 es cloro. En ciertas formas de realización, uno de R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 es fluoro. En ciertas formas de realización, uno de R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 es yodo.

[0110] En ciertas formas de realización, R^7 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^7 es alquilo C_{1-6} . En ciertas formas de realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste de etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, y n-hexilo. En ciertas formas de realización, R^7 es metilo.

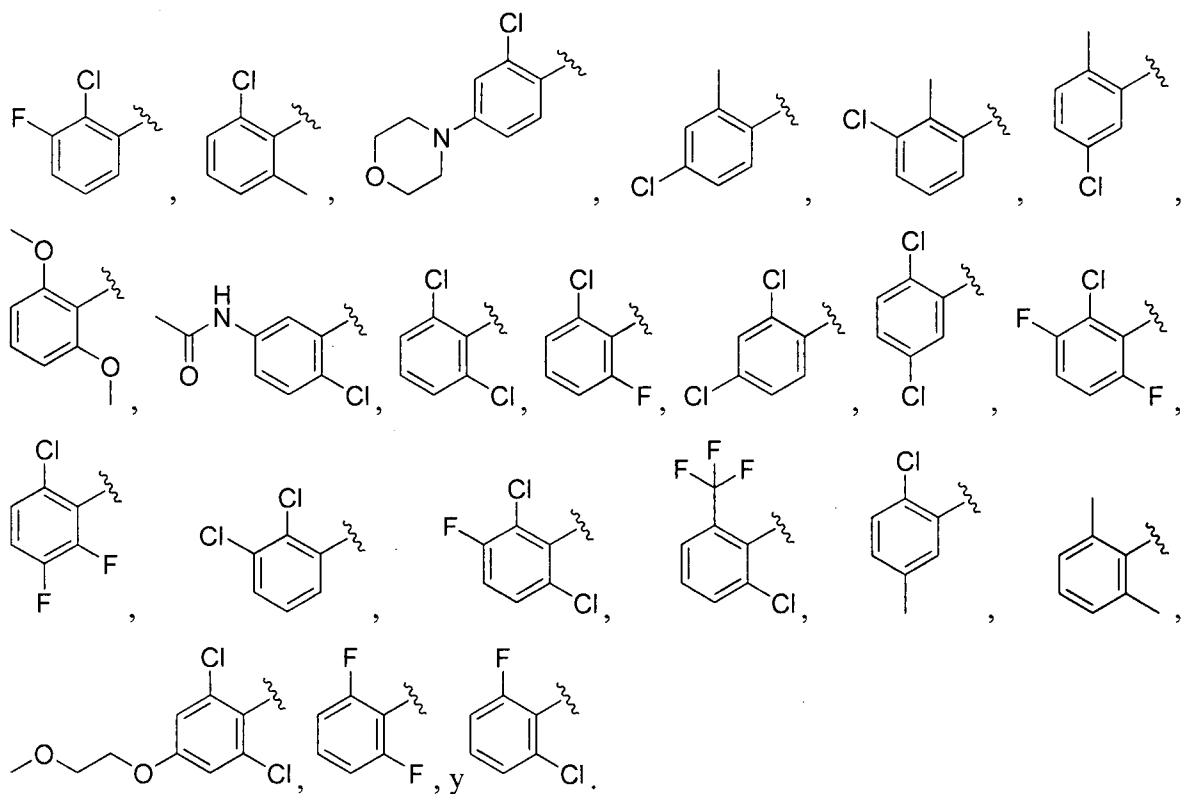
[0111] En ciertas formas de realización, al menos uno de R^9 y R^{13} no es hidrógeno. En ciertas formas de realización, al menos uno de R^9 y R^{13} es halo o alquilo C_{1-6} . En ciertas formas de realización, al menos uno de R^9 y R^{13} se selecciona del grupo que consiste de etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, y n-hexilo. En ciertas formas de realización, al menos uno de R^9 y R^{13} es independientemente cloro, fluoro, o metilo. En ciertas formas de realización, al menos uno de R^9 y R^{13} es bromo. En ciertas formas de realización, al menos uno de R^9 y R^{13} es yodo. En ciertas formas de realización, R^9 y R^{13} son independientemente halo o alquilo C_{1-6} . En ciertas formas de realización, R^9 y R^{13} son independientemente cloro, fluoro, o metilo. En ciertas formas de realización, R^9 y R^{13} son cloro. En ciertas formas de realización, R^9 y R^{13} son metilo.

[0112] En ciertas formas de realización, cada uno de R^{10} y R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, o alquilo C_{1-6} . En ciertas formas de realización, cada uno de R^{10} y R^{12} es independientemente etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, y n-hexilo. En ciertas formas de realización, cada uno de R^{10} y R^{12} es independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, o metilo. En ciertas formas de realización, cada uno de R^{10} y R^{12} es independientemente bromo. En ciertas formas de realización, cada uno de R^{10} y R^{12} es independientemente yodo. En ciertas formas de realización, cada uno de R^{10} y R^{12} es independientemente fluoro. En ciertas formas de realización, cada uno de R^{10} y R^{12} es independientemente cloro. En ciertas formas de realización, R^{10} y R^{12} son hidrógeno.

[0113] En ciertas formas de realización, R^{11} es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^{11} es $-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)-O-$ $-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)$. En ciertas formas de realización, R^{11} es $-OCH_2CH_2OCH_3$. En ciertas formas de realización, R^{11} es independientemente etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, y n-hexilo. En ciertas formas de realización, R^{11} es halo. En ciertas formas de realización, R^{11} es fluoro. En ciertas formas de realización, R^{11} es cloro. En ciertas formas de realización, R^{11} es bromo. En ciertas formas de realización, R^{11} es yodo.

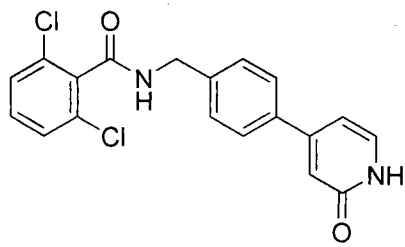


[0114] En ciertas formas de realización, se selecciona del grupo que consiste en:



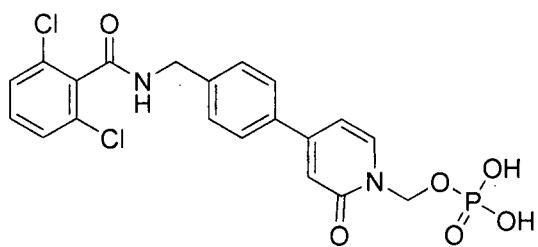
[0115] En ciertas formas de realización, R^1 es hidrógeno, metilo, o $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$; R^2 es hidrógeno, metilo, o fluoro; cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno o metilo; cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o fluoro; R^7 es hidrógeno; R^9 es hidrógeno, cloro, fluoro, o metilo; R^{10} es hidrógeno o fluoro; R^{11} es hidrógeno o $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^{12} es hidrógeno o fluoro; R^{13} es hidrógeno, cloro, fluoro, o metilo; y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , o hidrógeno.

[0116] En ciertas formas de realización, la estructura es:



; o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero individual, mezcla de estereoisómeros, o tautómero del mismo.

[0117] En ciertas formas de realización, la estructura es:



; una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero individual, mezcla de estereoisómeros, o tautómero del mismo. El compuesto anterior es un ejemplo de un profármaco ya que genera el compuesto de amida (piridina) libre como un metabolito. Una persona con conocimientos normales en la técnica es capaz de sintetizar otros profármacos de compuestos de la invención en base a la divulgación del presente documento y a la técnica.

[0118] En ciertas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) bencil)benzamida (1);
 2,6-dicloro-*N*-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida (2);
 2-cloro-3-fluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (3);
 2-cloro-6-metilo-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (4);
 2,6-dimetilo-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (5);
 2,6-dicloro-*N*-[4-(6-metilo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida (6);
 2-cloro-3,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (7);
 2,6-dicloro-*N*-(3-metilo-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (8);
 2,6-dicloro-*N*-(4-(1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (9);
 2,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (10);
 2-cloro-6-fluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (11);
 2,6-dicloro-*N*-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (12);
 2,6-dicloro-*N*-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (13); i
 mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil) éster de ácido fosfórico (14); o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, estereoisómero individual, mezcla de estereoisómeros, o tautómero del mismo.

Síntesis de los Compuestos de Fórmula (I)

[0119] *Preparación del Compuesto:* Los compuestos se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde las condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.) son dadas, otras condiciones de proceso también pueden ser utilizadas, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos particulares o solvente utilizados, pero tales condiciones

pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios

[0120] Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. El término “Grupo Protector” o “PG” (sigla del inglés protecting group), como se usa en el presente documento, quiere decir que un radical funcional en particular, por ejemplo, O, S, o N, es temporalmente bloqueado de modo que de forma selectiva se pueda llevar a cabo una reacción en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. Los “grupos protectores” o “PG”, como se usan en el presente documento, son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos que se describen en detalle en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Ed., Greene, T.W. y Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 2007, cuyos contenidos en su totalidad se incorporan aquí para su referencia, así como las referencias citadas en los mismos.

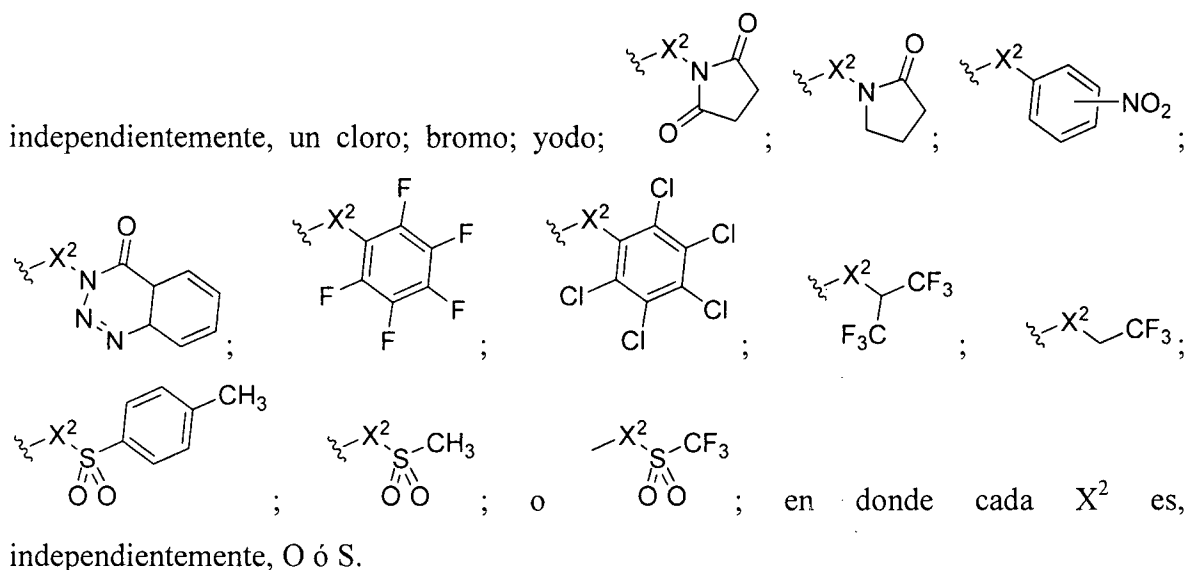
[0121] El término “Grupo Protector” o “PG” abarca un “grupo protector de amino adecuado” que es bien conocido en la técnica e incluye aquellos descritos en detalle en Greene *et al.* Ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino adecuados incluyen metilo carbamato, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), *t*-butil carbamato (BOC), y carbamato de bencilo (Cbz).

[0122] El término “Grupo Protector” o “PG” abarca además un “grupo protector de ácido carboxílico adecuado” y un “grupo protector de ácido fosfórico adecuado” que son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Greene *et al.* Los ejemplos no limitantes de grupos protectores de ácido carboxílico adecuados y grupos protectores de ácido fosfórico adecuados incluyen además, pero no están limitados a, grupos protectores silil-, alquil-, alquenil-, aril-, y arilalquil-.

[0123] El término “Grupo Protector” o “PG” abarca un “grupo protector de hidroxilo adecuado” que es bien conocido en la técnica e incluye aquellos descritos en detalle en Greene *et al.* Ejemplos no limitantes de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen metilo, *t*-butilo, metoxilmetilo (MOM), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), y similares.

[0124] El término “grupo saliente” o “LG” (sigla en inglés de leaving group), como se usa en el presente documento, es bien conocido entre los expertos en la técnica como un sustituyente lábil de un compuesto que es fácilmente desplazado del compuesto. Los grupos salientes, tal como se utiliza en este documento, se describen en *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, y Sons, 5^a Edición, 2001), y abarcan el grupo que consiste en un halo; OR^G ; SR^G ; $\text{O}(\text{CO})\text{R}^G$; $\text{S}(\text{CO})\text{R}^G$; $\text{O}(\text{SO}_2)\text{R}^G$; $\text{OP}(\text{O})\text{OR}^G\text{OR}^H$; $^o\text{N}_2^+$; en donde

cada R^G y R^H es, independientemente, hidrógeno, un alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico; un haloalquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico; un arilo sustituido o no sustituido, o un haloarilo sustituido o no sustituido. En ciertas formas de realización, cada LG es,



[0125] El término “agente de acoplamiento peptídico” se refiere a reactivos utilizados en los métodos de acoplamiento de péptidos que son bien conocidos por los expertos en la técnica según lo descrito en n M. Bodansky, *et al.*, “*The Practice of Peptide Synthesis, Reactivity y Structure, Concepts in Organic Chemistry*,” Volumen 21, Segunda Edición Revisada, Springer-Verlag, New York, N.Y. (1994), todo el contenido de los cuales se incorpora aquí para su referencia. Los “agentes de acoplamiento peptídico”, tal como se usan en el presente documento, que son útiles en el método incluyen, pero no están limitados a aquellos descritos en Bodansky, *et al.*, tales como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il) -*N,N,N',N'*-tetrametilouronio (HATU), *O*- hexafluorofosfato de benzotriazol -*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU), diciclohexil carbodiimida (DCC), diisopropil carbodiimida (DIC). DCC/1-hidroxi benzotriazol, DCC/*N*-hidroxisuccinimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida EDC-HCl, 1-isobutoxicarbonil-2-isobutoxi-1,2-dihidro quinona (IIDQ), carbonildiimidizol, *N*-etil-5-fenilisoxazolio-3'-sulfonato (Reactivo K de Woodward), hexafluorofosfato de benzotriazolil-*N*-hidroxitris(dimetiamino) fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio (PyBOP), y similares.

[0126] El término “reacción de Suzuki” como se usa en el presente documento, es bien conocido entre los expertos en la técnica como, y se refiere a, un acoplamiento CC de dos reactivos en el que un reactivo es un resto éster borónico o ácido borónico, según lo descrito por N. Miyaura y A. Suzuki; *Chem. Rev.*; 1995, **95**, 2457-2483; y A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **576**, 147-168. Típicamente, la reacción de Suzuki puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio (II) acetato de etilo,

tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), paladio sobre carbón activado o dicloro [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paladio (II), en un solvente polar aprótico (por ejemplo acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietano o tetrahidrofurano) o un solvente polar prótico (por ejemplo, *n*-propanol, iso-propanol) o una mezcla de estos solventes con agua. El volumen de solvente usado será de aproximadamente 3 a 30 veces la cantidad de ácido borónico o éster borónico utilizado. Ventajosamente, el catalizador de paladio puede contener un ligando seleccionado de: una trifenilfosfina, una tri-*o*-tolilfosfina, una tri-*m*-tolilfosfina o una tri-*p*-tolilfosfina. Los catalizadores particularmente preferidos son acetato de paladio (II) y paladio sobre carbono, los que hacen posible la obtención de una cinética de reacción particularmente rápida. El acetato de paladio (II) puede ser usado ventajosamente en combinación con un ligando del tipo 2 - (dicielo hexilfosfino)bifenilo (J. P. Wolfe *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999,**121**, 9550-9561). La reacción es generalmente llevada a cabo en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina. En ciertas formas de realización, la base inorgánica puede ser carbonato de potasio o hidróxido de potasio. La reacción de Suzuki es preferentemente llevada a cabo bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta ventajosamente a una temperatura en el intervalo de 60° C a 110°C, desde 2 minutos a 24 horas. A menudo se realiza un enfriamiento rápido para parar la reacción con un medio ácido, por ejemplo, en presencia de HCl. Un experto en la técnica será capaz de modificar estas condiciones, en particular, mediante la aplicación de las variantes de la reacción de Suzuki que se describen en la literatura.

[0127] El término “resto de éster borónico cíclico” se refiere a porciones de reactivos que comprenden boro utilizados en reacciones de Suzuki, tales como éster 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa borónico; éster 4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborónico, éster dioxaborónico de pinacolato, éster dioxaborónico de catecol, éster neopentil glicolato dioxaborónico, éster hexilen glicolato dioxaborónico, éster [(+)-pinonediolato] dioxaborónico, éster [(-)-pinonediolato] dioxaborónico, éster dietil-d-tartrato glicolato dioxaborónico, éster dietil-l-tartrato glicolato dioxaborónico, éster diisopropil-d-tartrato glicolato dioxaborónico, éster diisopropil-l-tartrato glicolato dioxaborónico, éster *N,N,N',N'*-tetrametil-d-tartaramida glicolato dioxaborónico, o éster *N,N,N',N'*-tetrametil-l-tartaramida glicolato dioxaborónico.

[0128] Adicionalmente, los compuestos pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como

mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden ser separadas utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral, y similares.

[0129] Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o pueden prepararse por procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, USA). Otros pueden prepararse por procedimientos, o sus modificaciones obvias, descritos en los textos estándar de referencia, tales como *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 (John Wiley, y Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-5, y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley, y Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, y Sons, 5ª Edition, 2001), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

[0130] Los términos “solvente”, “solvente orgánico inerte” o “solvente inerte” significan un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se describen en conjunto con el mismo [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (“THF”), dimetilformamida (“DMF”), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares]. A menos que se especifique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones son solventes orgánicos inertes.

[0131] El término “c.s.” significa añadir una cantidad suficiente para alcanzar una función indicada, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

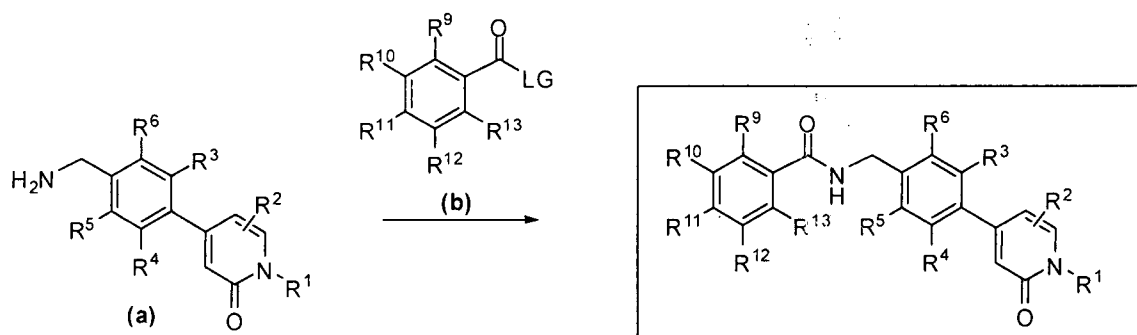
Estrategias Sintéticas

[0132] Los compuestos de Fórmula (I) en los cuales los sustituyentes R^1 a R^{27} , X^1 , Y^1 , Z^1 y Z^2 son según lo definido en el presente documento. LG es un grupo saliente (e.g., halo, hidroxilo, alcoxi, OSO_2CF_3 , N_2^+ , etc.); PG es un grupo protector (por ejemplo, *t*-butilo, *t*-butil carbamato (BOC), etc.); y Z^2 es $(OH)_2$, $(OMe)_2$, F_3^- , o $(OR^H)(OR^J)$, en donde OR^H y OR^J se pueden combinar con boro para formar un resto de éster arilborónico cíclico o resto de éster alquilborónico cíclico, como se describe en el presente documento (por ejemplo,

éster 4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborónico, éster dioxaborónico de catecol, *etc.*); en donde R^{17} es un resto alquileo opcionalmente sustituido de 1-6 átomos de carbono.

[0133] En una forma de realización, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema I.

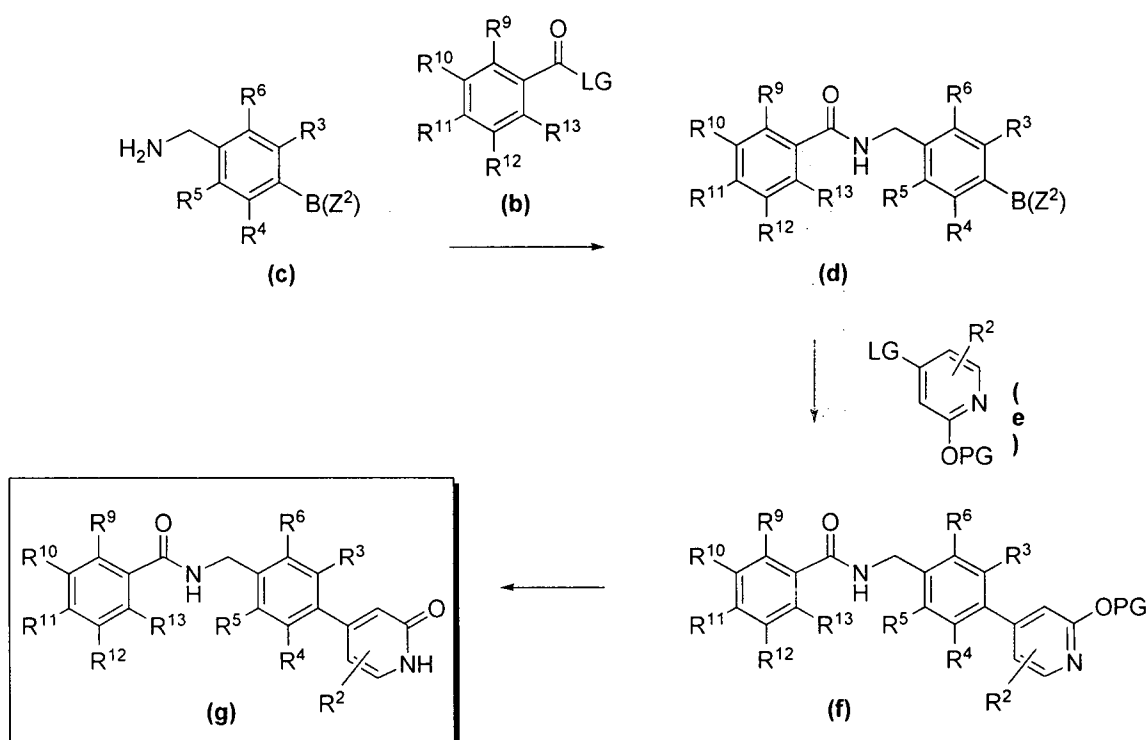
Esquema I



[0134] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema I a partir de reactivos (a) y (b) que están comercialmente disponibles o se preparan por medios bien conocidos en la técnica. En general, los reactivos (a) y al menos un equivalente molar, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares) de (b), como se muestra en el Esquema I, se combinan bajo condiciones de reacción estándar en un solvente inerte, tal como dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta que la reacción se completa, generalmente aproximadamente 16 horas. Las condiciones de reacción estándar pueden comprender el uso de un exceso molar de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o potasio, trietilamina, diisopropilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), o piridina, o en algunos casos en los que el LG es hidroxilo se puede utilizar un reactivo de acoplamiento peptídico, tales como hexafluorofosfato de *O* - (7-azabenzotriazol-1-il) - *N*, *N*, *N*', *N*'-tetrametiluronio (HATU). Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto se somete, si es necesario, a una secuencia de desprotección bajo condiciones de reacción estándar (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂, o similares, un exceso molar de ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según lo descrito en el presente documento) para producir un aislado por medios convencionales.

[0135] A continuación, se muestran en las secuencias sintéticas de los Esquemas II-V los métodos alternativos para preparar compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, en una forma de realización adicional, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en la secuencia sintética del Esquema II.

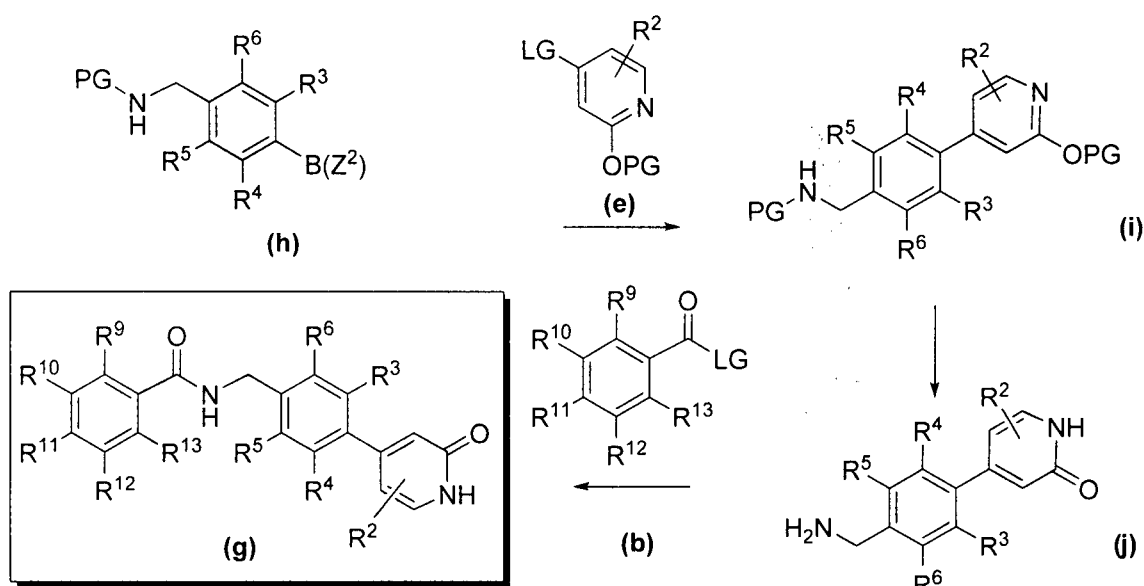
Esquema II



[0136] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema II a partir del derivado de ácido aminometilarilborónico apropiado (c) y al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, 1,2 hasta 1,5 equivalentes molares), de reactivo (b) en condiciones de reacción estándar. Las condiciones de reacción estándar pueden comprender el uso de una base adecuada, o en algunos casos en los que LG es hidroxilo, al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso molar (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares), de un reactivo de acoplamiento peptídico según lo descrito en el presente documento. El derivado de ácido arilborónico resultante (d) y piridina sustituida (e) se acoplan entonces bajo condiciones estándares de reacción de Suzuki (por ejemplo, equivalentes molares de (d) y (e) en DMF seco bajo atmósfera de argón, a temperaturas elevadas, con aproximadamente 5 - 10% molar de catalizador de paladio y un exceso molar de base inorgánica tal como carbonato de potasio, según lo descrito en el presente documento), seguido, si es necesario, por una secuencia de desprotección en condiciones de reacción estándar (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂, o similares, un exceso molar de ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares según lo descrito en el presente documento) para producir las piridin-2(1H)-onas (g).

[0137] En otra forma de realización, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en la secuencia sintética del Esquema III.

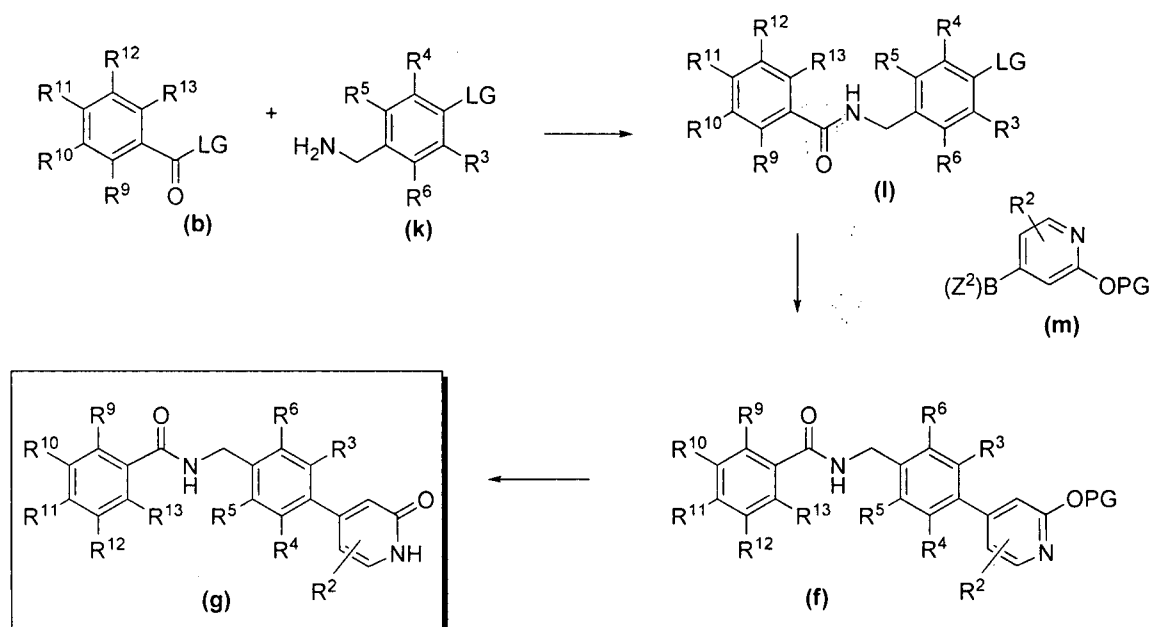
Esquema III



[0138] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema III mediante el acoplamiento de un derivado de ácido arilborónico, (h) , y una piridina sustituida, (e) , bajo condiciones estándares de reacción de Suzuki (por ejemplo, equivalentes molares de (h) y (e) en DMF seca, bajo atmósfera de argón a temperaturas elevadas, con aproximadamente 5-10% molar de catalizador de paladio y un exceso molar de base inorgánica tal como carbonato de potasio, según lo descrito en el presente documento) para producir la amina protegida (i) . La desprotección de (i) bajo condiciones estándar (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂, o similares, un exceso molar de ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según lo descrito en el presente documento) produce la amina primaria (j) , que se combina con al menos un equivalente molar, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares), de derivado de acilo (b) en condiciones de reacción estándar para producir las piridin-2 (1H)-onas (g). Condiciones de reacción estándar pueden comprender el uso de una base adecuada, o en algunos casos en los que LG es hidroxilo, al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso molar (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares), de un reactivo de acoplamiento peptídico, según lo descrito en el presente documento.

[0139] En aún otra forma de realización, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en la secuencia sintética del Esquema IV.

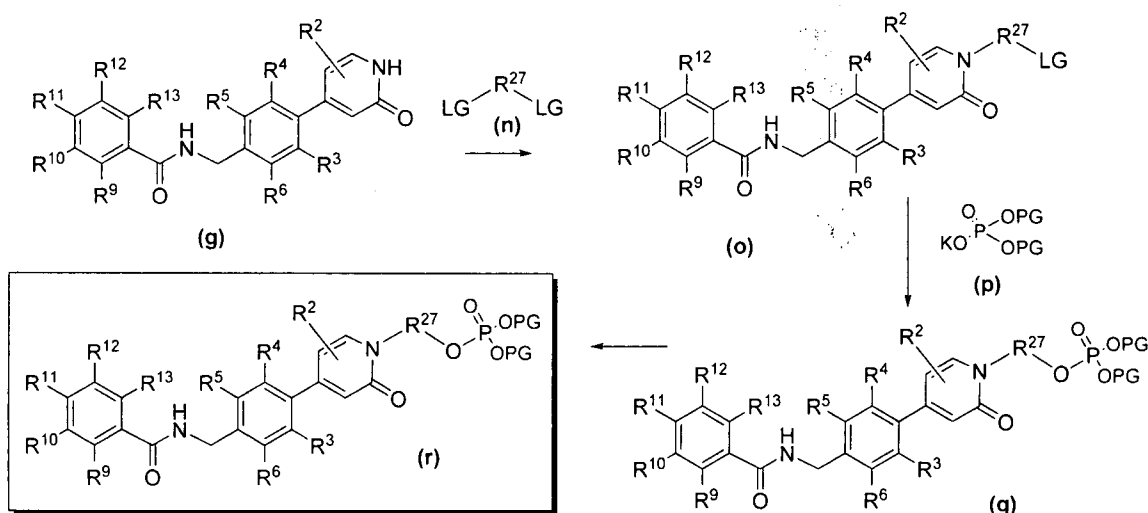
Esquema IV



[0140] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema IV haciendo reaccionar a la amina (k) con al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares) de derivado de acilo (b) bajo condiciones de reacción estándar para producir amida (l). Las condiciones de reacción estándar pueden comprender el uso de una base adecuada, o en algunos casos en los que LG es hidroxilo, al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso molar (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares), de un reactivo de acoplamiento peptídico, según lo descrito en el presente documento. A continuación, la amida (l) es acoplada con el derivado de ácido piridilborónico (m) bajo condiciones estándares de Suzuki (por ejemplo, equivalentes molares de (l) y (m) en DMF seca bajo atmósfera de argón a temperaturas elevadas, con aproximadamente 5-10% molar de catalizador de paladio y un exceso molar de base inorgánica tal como carbonato de potasio, según lo descrito en el presente documento) para producir el derivado de piridina sustituido (f) que se convierte en las piridin-2 (1H)-onas (g) después de la desprotección (por ejemplo, THF, CH_2Cl_2 , o similares, un exceso molar de ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según lo descrito en el presente documento).

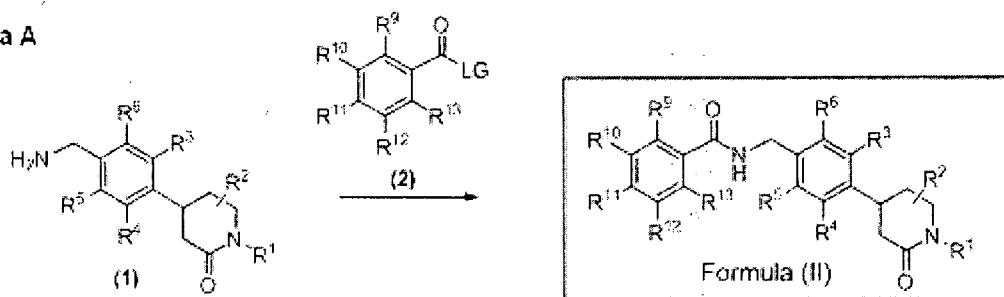
[0141] En ciertas formas de realización, los derivados de éster de fosfato de Fórmula (I) se pueden preparar como se muestra a continuación, en la secuencia sintética del Esquema V.

Esquema V



[0142] Por ejemplo, los derivados de éster de fosfato (r) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética del Esquema V por alquilación de una piridin-2 (1H)-ona (g) con al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares) de enlazador (n), en donde R^{27} es un resto alquileo opcionalmente sustituido que tiene 1-6 átomos de carbono, y al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, 1,2 a 2 equivalentes molares) de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), o piridina bajo condiciones de reacción estándar para producir el derivado alquilado de piridin-2 (1H)-ona (o) que posteriormente se puede utilizar para *O*-alquilar un exceso molar (por ejemplo, 1,2 a 5 equivalentes molares) de diéster de fosfato (p) para producir el triéster de fosfato correspondiente (q). La desprotección del triéster de fosfato (q) bajo condiciones estándar (por ejemplo, CH_3CN/H_2O o similares, un exceso molar de ácido tal como ácido acético o similares con calentamiento, según lo descrito en el presente documento) produce éster de fosfato (r).

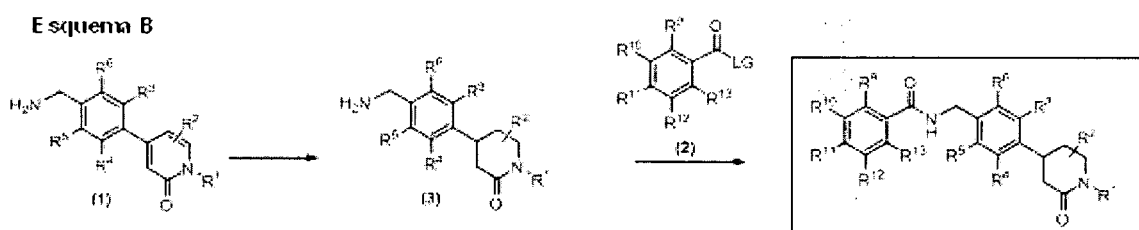
Esquema A



P

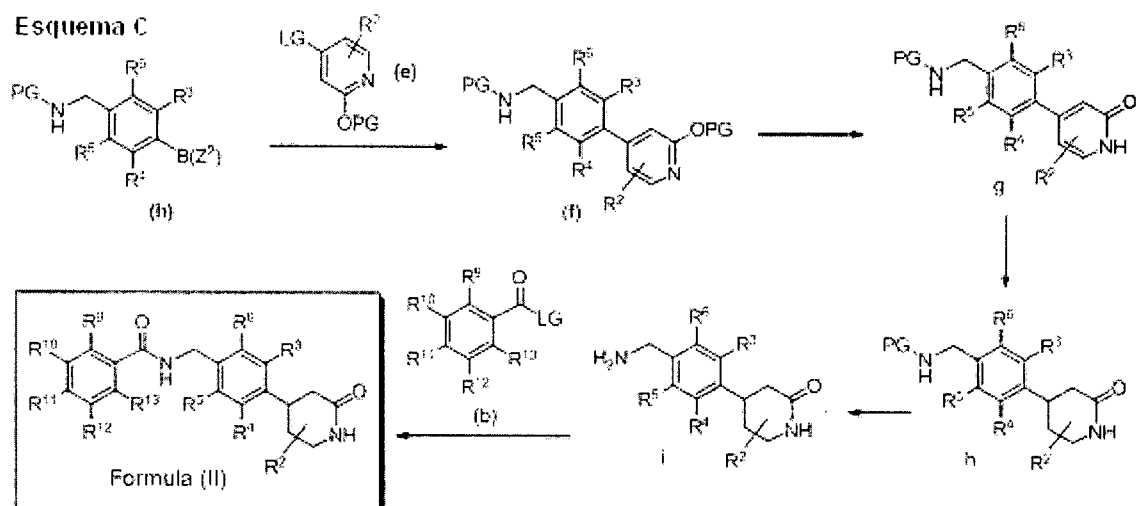
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema A a partir de los reactivos (1) y (2) que están comercialmente disponibles o se pueden preparar por medios bien conocidos en la técnica. En general, los reactivos (1) y al menos un equivalente molar, y preferentemente

un ligero exceso (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares) de (2), como se muestra en el Esquema A, se combinan en condiciones estándares de reacción en un solvente inerte, tal como dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta que la reacción está completa, generalmente alrededor de 16 horas. Las condiciones estándares de reacción pueden comprender el uso de un exceso molar de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, N metilmorfolina (NMM), o piridina, o en algunos casos en los que LG es hidroxilo, puede ser usado un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como hexafluorofosfato de O (7 azabenzotriazol 1 il) N,N,N',N' tetra metiluronio (HATU). Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto es sometido, si es necesario, a una secuencia de desprotección bajo condiciones estándares de reacción (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂, o similares, un exceso molar de ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según lo descrito en el presente documento) para producir aislado por medios convencionales.



Los compuestos de Fórmula (II) también se pueden preparar de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema B a partir de reactivo comercialmente disponible (1) o preparados por medios bien conocidos en la técnica. La Fórmula 3 puede ser preparada a partir de reactivo 1 por medio de hidrogenación. En general los reactivos (1) son hidrogenados usando un catalizador de paladio tal como Pd/C, Pd(OH)₂, en un solvente tal como etanol o mediante hidrogenación de transferencia. A continuación, la Fórmula 3 es acoplada con el reactivo comercialmente disponible (2) por medios bien conocidos en la técnica. En general, los reactivos (1) y al menos un equivalente molar, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, 1,2 a 1,5 equivalentes molares) de (2), como se muestra en el Esquema A, se combinan en condiciones estándares de reacción en un solvente inerte, tal como dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta que la reacción está completa, generalmente en aproximadamente 16 horas. Las condiciones estándares de reacción pueden comprender el uso de un exceso molar de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, N metilmorfolina (NMM), o piridina, o en algunos casos en los que LG es hidroxilo, puede ser usado un reactivo de acoplamiento peptídico, tal como hexafluorofosfato de O (7

azabenzotriazol 1 il) N,N,N',N' tetra metiluronio (HATU). Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto es sometido, si es necesario, a una secuencia de desprotección bajo condiciones estándares de reacción (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂, o similares, un exceso molar de un ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según lo descrito en el presente documento) para producir aislado por medios convencionales.



Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema C por el acoplamiento de un derivado de ácido arilborónico, (h), y una piridina sustituida, (e), bajo condiciones estándares de reacción de Suzuki (por ejemplo, equivalentes molares de (h) y (e) en DMF seca, bajo atmósfera de argón a temperaturas elevadas, con aproximadamente 5-10% molar de catalizador de paladio y un exceso molar de base inorgánica tal como carbonato de potasio, según lo descrito en el presente documento, para producir el derivado de piridina sustituida (f) el cual se convierte en las piridin-2(1H)-onas (g) después de la desprotección (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂, o similares, un exceso molar de un ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según lo descrito en el presente documento). El reactivo piridin -2(1H)-ona (g) puede ser hidrogenado usando un catalizador de paladio tal como Pd/C, Pd(OH)₂, en un solvente tal como etanol o mediante hidrogenación de transferencia para producir piperidona (h), la cual puede ser convertida en amina (i) la que a su vez puede ser convertida en la Fórmula II

Composiciones Farmacéuticas

[0143] En ciertos aspectos, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

[0144] Los compuestos de Fórmula (I) son generalmente administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, y uno o más portadores, excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes sólidos inertes y agentes de relleno, diluyentes, incluyendo una solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes.

[0145] Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985) y *Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Métodos de Uso

[0146] En ciertos aspectos, se proporcionan métodos de uso de los compuestos de Fórmula (I) en el tratamiento de la adicción a un agente productor de dopamina. El método comprende administrar a un mamífero que lo necesite una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I). Tales enfermedades incluyen, pero no se están limitadas a, el tratamiento de la dependencia a la cocaína, opiáceos, anfetaminas, nicotina y alcohol. En ciertas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I) son generalmente efectivos en el tratamiento de afecciones que responden a la administración de inhibidores de ALDH-2. Si bien no se desea estar limitado por la teoría, se cree que los compuestos descritos en este documento son efectivos en el tratamiento de la adicción como una consecuencia de su capacidad para normalizar los niveles de dopamina aumentados que se asocian con diversos comportamientos adictivos. Véase, N.D. Volkow *et al.*, Dopamine in drug abuse y addiction: results from imaging studies y treatment implications, *Mol. Psychiatry* **9** (2004), pp. 557–569; y B.J. Everitt y M.E. Wolf, Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective, *J. Neurosci.* **22** (2002), pp. 3312–3320. Se ha demostrado que el comportamiento adictivo incluye la adicción a los alimentos en particular los alimentos azucarados. Por ejemplo, en el manuscrito “Evidence for sugar addiction: Behavioral y neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake” (Hoebel *et. Al.* *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 ; 32(1): 20–39.), los autores escribieron “Lo que este estudio

demuestra es que las ratas con acceso intermitente a alimentación y a una solución de azúcar pueden mostrar tanto una constelación de comportamientos y cambios cerebrales paralelos que son característicos de las ratas que voluntariamente se autoadministran drogas adictivas. En conjunto, esto es evidencia de que el azúcar puede ser adictivo.”

[0147] Dado este mecanismo de acción propuesto, los compuestos de Fórmula (I) son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de comportamientos adictivos y compulsivos y trastornos neurológicos asociados con el aumento de los niveles de dopamina como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente publicada de EE.UU. 20100113483. Tales comportamientos y afecciones incluyen, pero no están limitados a, juego compulsivo, comer en exceso, y comprar en forma compulsiva, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), esquizofrenia, trastorno de hiperactividad con déficit atencional, ansiedad y similares. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento también han demostrado ser efectivos para tratar trastornos alimentarios compulsivos y obesidad.

[0148] Otro aspecto se refiere a métodos para modular (por ejemplo, reducir) el consumo de alcohol, la dependencia del alcohol y/o el abuso de alcohol con fines terapéuticos. Por lo tanto, en un ejemplo de forma de realización, el método modulador implica poner en contacto la ALDH-2 con un compuesto que inhibe a la ALDH-2. En aún otro ejemplo de forma de realización, el método modulador involucra administrar un compuesto que aumenta la concentración de un aldehído (por ejemplo, 5-HIAL y/o DOPAL) formado durante el catabolismo de un neurotransmisor (por ejemplo, 5-HT/serotonina y/o DA/dopamina). Preferentemente, el compuesto no inhibe la MAO, o inhibe sólo en un pequeño grado a la MAO.

[0149] Otra forma de realización involucra un método para modular el consumo de alcohol para el tratamiento del abuso o dependencia del alcohol que incluye la etapa de administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que inhibe ALDH-2, y/o aumenta la concentración de un aldehído (por ejemplo, 5-HIAL y/o DOPAL) formado durante el catabolismo de un neurotransmisor (por ejemplo, 5-HT y/o DA).

[0150] En ciertas formas de realización, se proporciona un método para modular el consumo de alcohol en un mamífero que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para aumentar una concentración de un aldehído formado durante el catabolismo de un neurotransmisor. En ciertas formas de realización, el neurotransmisor es la serotonina o dopamina. En ciertas formas de realización, el aldehído es 5-hidroxiindoleacetaldehído o 3,4-dihidroxifenilacetaldehído. En ciertas formas de realización, el compuesto no inhibe la monoamino oxidasa.

Ensayos

[0151] Se realizaron ensayos de actividad como los que se describe en las patentes y solicitudes de patentes mencionadas anteriormente, y en los Ejemplos a continuación, y mediante procedimientos que serán evidentes para un experto en la técnica. Por ejemplo, como se describe en "The Mitochondrial Monoamine Oxidase-Aldehyde Dehidrógenoase Pathway: A Potential Site of Action of Daidzein", J. Med. Chem. 2000, 43, 4169-4179. En general, los compuestos de Fórmula (I) se sometieron a ensayo para determinar de forma independiente sus efectos sobre la MAO y ALDH-2 usando la membrana y el lisado de una preparación de mitocondrias, purificada mediante gradiente de densidad, como las respectivas fuentes de enzimas. Los resultados se expresan en valores de IC₅₀.

[0152] El monitoreo de la influencia de un compuesto de Fórmula (I) en la modulación del consumo, dependencia y/o abuso de alcohol en un paciente puede ser determinada por un ensayo de screening o tamizaje como se describe en el presente documento y tal como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente publicada de EE.UU. 20040068003. En dicho ensayo, se puede utilizar la disminución del consumo de alcohol para medir la eficacia de los compuestos de Fórmula (I).

[0153] Por ejemplo, y no a modo de limitación, la actividad de la ALDH-2 se reduce en las células tratadas con un compuesto de Fórmula (I) que inhibe a la ALDH-2 y, como consecuencia, desvía parte del flujo metabólico de 5-HT de la vía oxidativa, lo que conduce a la formación de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), hacia la vía reductiva, lo que conduce además a la formación de 5-hidroxitriptofol (5-HTOL). Por lo tanto, para estudiar el efecto de un compuesto de Fórmula (I) sobre la dependencia y/o abuso de alcohol, por ejemplo, en un ensayo clínico, se pueden recolectar muestras de orina y se pueden determinar los niveles de 5-HIAA y 5-HTOL en las muestras. La disminución de los niveles de 5-HIAA y el aumento de los niveles de 5-HTOL indicarán la inhibición de la actividad de la ALDH-2. De esta manera, la relación [5-HTOL]/[5-HIAA] en orina puede servir como un marcador, indicativo de la respuesta fisiológica de las células al compuesto. En consecuencia, este estado de respuesta puede ser determinado antes, y en varios puntos durante el tratamiento del individuo con el compuesto.

[0154] En una forma de realización, se proporciona un método para monitorizar la eficacia del tratamiento de un sujeto con un compuesto de Fórmula (I), incluyendo las etapas de (i) obtener muestras de orina previo a la administración a un sujeto, antes y después de la desintoxicación de alcohol pero previo a la administración del compuesto de Fórmula (I), (ii) determinar las relaciones [5-HTOL]/[5-HIAA] en las muestras de pre-administración; (iii) obtener una o más muestras post-administración al sujeto ; (iv) determinar la relación

[5-HTOL]/[5-HIAA] en las muestras post- administración; (v) comparar las relaciones [5-HTOL]/[5-HIAA] en las muestras de pre-administración con aquellas en la muestra o muestras post-administración, y, (vi) en consecuencia, alterar la administración al sujeto del compuesto de Fórmula (I). De acuerdo con una tal forma de realización, la inactivación de ALDH-2 y/o un aumento de la relación [5-HTOL]/[5-HIAA] en la orina se pueden utilizar como un indicador de la eficacia del compuesto de Fórmula (I), incluso en el ausencia de una respuesta fenotípica observable.

Administración

[0155] Los compuestos de Fórmula (I) se administran generalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de Fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes; portadores, incluyendo diluyentes sólidos inertes y agentes de relleno; diluyentes, incluyendo la solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17ª Ed. (1985) y "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0156] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en, ya sea, dosis simples o múltiples por cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que presentan utilidades similares, por ejemplo como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas para su referencia, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oralmente, tópicamente, como inhalador o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

[0157] Un modo de administración es el parenteral, particularmente mediante inyección. Las formas en las que las novedosas composiciones pueden ser incorporadas para su administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o en aceite o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. También se utilizan convencionalmente para inyección soluciones acuosas en solución salina. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol,

polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

[0158] Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto de Fórmula (I) en la cantidad requerida en el solvente apropiado junto con varios otros ingredientes como los enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos conocidos de preparación incluyen técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada y estéril del mismo.

[0159] La administración oral es otra vía para la administración de los compuestos de Fórmula (I). La administración puede ser mediante cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico, o similares. En la preparación de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), habitualmente el ingrediente activo se diluye mediante un excipiente y/o es confinado dentro de un portador tal, que puede estar en la forma de una cápsula, sobre o "sachet", papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido (como anteriormente), que actúa como un vehículo, portador o medio del ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, pastillas selladas o "cachets", elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

[0160] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes;

emulsionantes y agentes de suspensión, preservantes tales como metil-y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

[0161] Las composiciones se pueden formular de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente, empleando procedimientos conocidos en la técnica. Sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de EE.UU. N° 3.845.770, 4.326.525, 4.902.514 y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Ver, por ejemplo, la Patentes de EE.UU. N° 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para el suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de los agentes farmacéuticos.

[0162] Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, en que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, o ampolla). Los compuestos de Fórmula (I) son efectivos en un amplio rango de dosificación y generalmente se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Preferentemente, para la administración oral, cada unidad de dosificación contiene desde aproximadamente 10 mg a 1 g de un compuesto de Fórmula (I), más preferentemente de 10 a 700 mg; y para administración parenteral, preferentemente de 10 a 700 mg de un compuesto de Fórmula (I), más preferentemente aproximadamente 50-300 mg. Los regímenes de dosis preferidos también pueden incluir la administración de aproximadamente 100-300 mg dos veces al día a un paciente que lo necesite. No obstante, se entenderá, que la cantidad del compuesto de Fórmula (I) realmente administrado será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes del paciente, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

[0163] Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, el principal ingrediente activo se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición

de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

[0164] Los comprimidos o píldoras pueden ser recubiertos o preparados de alguna otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Para tales capas o recubrimientos entéricos se puede utilizar una variedad de materiales, incluyendo tales materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0165] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados según lo descrito *supra*. Preferentemente, las composiciones son administradas por la ruta respiratoria nasal u oral para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables preferidos se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una mascarilla facial, o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión, o en polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

[0166] Los siguientes ejemplos son incluidos para demostrar ciertas formas de realización. Los expertos en la técnica deberán apreciar que las técnicas descritas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por el inventor que funcionan bien en la práctica, y por lo tanto pueden considerarse que constituyen modos de ponerla en práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las formas de realización específicas que se describen y aún así obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance.

EJEMPLOS

[0167] A menos que se indique lo contrario todas las temperaturas están en grados Celsius (°C). Asimismo, en estos ejemplos y en el resto del documento, las abreviaturas y los acrónimos tienen los siguientes significados:

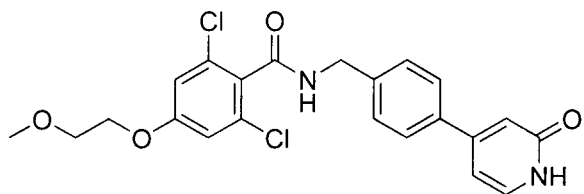
Abreviatura	Significado
°C	Grados Celsius
5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindoleacético
5-HIAL	5-Hidroxiindoleacetaldehído
5-HT	5-Hidroxitriptamina (serotonina)
5-HTOL	5-Hidroxitriptofol
Ae	Actividades enzimáticas medidas en presencia de un compuesto de ensayo
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
ALDH-2	Aldehído Deshidrogenasa Mitocondrial Humana
Ao	Actividades enzimáticas medidas en la ausencia de un compuesto de ensayo
BHA	Hidroxianisol butilado
BOC	terc-Butoxicarbonil
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazolil- <i>N</i> -hidroxitris(dimetiamino)fosfonio
Cbz	Bencill carbamato
cm	centímetro
d	Doblete
dd	Doblete of dobletes
DA	Dopamina
DCC	Diciclohexil carbodiimida
DCM	Diclorometano
DIC	Diisopropil carbodiimida
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiloetilamina
DMF	Dimetiloformamida
DMSO	Dimetilosulfóxido
dt	Doblete de tripletes
EDTA	Ácido etilenediaminatetraacético
equiv/eq	Equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol

FR	Razón fija
g	Gramos
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio
HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
hrs/h	Horas
Hz	Hertz
IC ₅₀	Mitad de la concentración inhibitoria máxima
IIDQ	1-Isobutoxicarbonil-2-isobutoxi-1,2-dihidro quinona
ip	Intraperitoneal
iv	Intravenoso
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
L	Litro
LAD	Rata que bebe poco alcohol
LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LG	Grupo saliente
M	Molar
m/z	Razón masa a carga
M+	Pico masal
M+H	Pico masal más hidrógeno
M+Na	Pico masal más sodio
MAO	Monoamina oxidasa
Me	Metilo
mg	Millígramo
MHz	Megahertz
min	Minuto
ml/mL	Millilitro
mM	Millimolar
mmol	Millimol
MOM	Metoxilmetilo
MS	Espectroscopía de masas
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleotido
NaPPi	Pirofosfato de sodio
NIH	Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (National

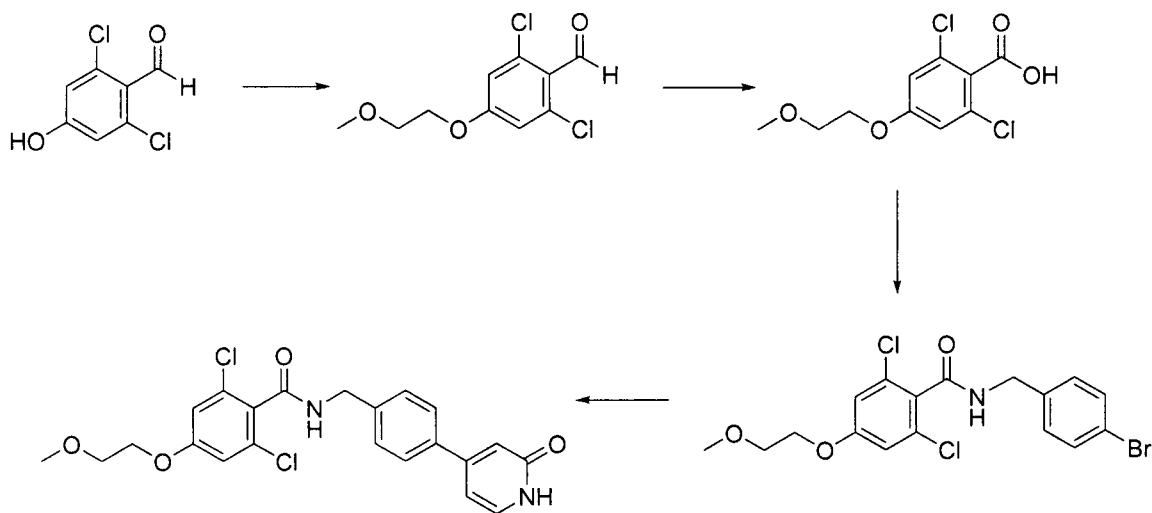
	Institute of Health)
NMM	<i>N</i> -Metilomorfolina
NMR	Resonancia nuclear magnética
NP	Rata que no prefiere el alcohol
OCD	Trastorno obsesivo compulsivo (Obsessive compulsive disorder)
PG	Grupo protector
Ph	Fenilo
PyBOP	Hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
c.s.	Cantidad suficiente para lograr una función deseada
TA/ta/T.A	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
SA	Autoadministración (self-administration)
sc	Subcutánea
SEM	Error estándar de media
t	Triplete
TEA	Trietilamina
TES	Trietilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilosililo
TKK	Tampón TKK
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo
TO	Pausa
Tris	tris(hidroximetil)aminometano
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	Microlitro
μM	Micromolar
μmol	Micromol

Ejemplo 1

La preparación de 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-(2-oxo-1,2 -dihidropiridin-4-il)benzil)benzamida (1) de acuerdo a la ruta sintética del Esquema I:



Esquema VII



Etapas 1 – La preparación de 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)benzaldehido:

[0168] 2,6-Dicloro-4-hidroxibenzaldehido (0,5g; 2,62 mmol), 1-bromo-2 -metoxietano (0,3 mL), yoduro de sodio (0,4g; 0,4 mmol) y carbonato de potasio (0,9 g, 6,55 mmol) se añadieron en DMF (5 mL) y se calentaron a 100°C durante 1 h bajo agitación. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y fue extraída tres veces con agua. la fase orgánica se seco sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (hexanos: EtOAc 3:1) para producir 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzaldehido.

Etapas 2 – La preparación de ácido 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)benzoico:

[0169] 2,6-Dicloro-4-(2-metoxietoxi)benzaldehido (0,5g; 2,0 mmol) en acetona (20 mL) se enfrió en un baño de hielo y luego se añadió lentamente permanganato de potasio (0,47 g; 3,0 mmol) en agua (5 mL) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetona. La fase orgánica se evaporó y entonces se volvió a disolver en EtOAc para ser extraída con una solución acuosa de HCl

1N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto ácido 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzoico.

Etapas 3 – La preparación de N-(4-bromobencil)-2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzamida:

[0170] Ácido 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)benzoico (0,1g; 0,23mmol), clorhidrato de (4-bromofenil) metanamina (0,1 g; 0,27 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HATU) (0,17 g; 0,27 mmol), y trietiloamina (0,15 mL; 0,7 mmol) se combinaron en DMF (3 mL) y después se agitó a temperatura ambiente hasta que la se completó reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 4 – La preparación de 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida:

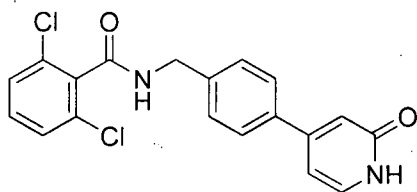
[0171] N-(4-bromobencil)-2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)benzamida (0,11 g; 0,25 mmol), 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,085 g, 0,3 mmol), carbonato de cesio (0,21 g; 0,75 mmol), y [1,1' Bis(difenil fosfino(ferrocenodichloropalladio(II)) (15 mg; 0,025 mmol) se disolvieron en DMF desgasificada (3 ml) y H₂O (1,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó burbujando nitrógeno a través de ella durante 15 min y después se calentó en el microondas a 85°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se suspendió en acetonitrilo caliente y los sólidos se separaron por filtración para obtener el compuesto N-(4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)bencil)-2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)benzamida puro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0172] El compuesto N-(4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)bencil)-2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)benzamida se redisolvió en DCM (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de terminada la reacción, ésta se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa para producir 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida.

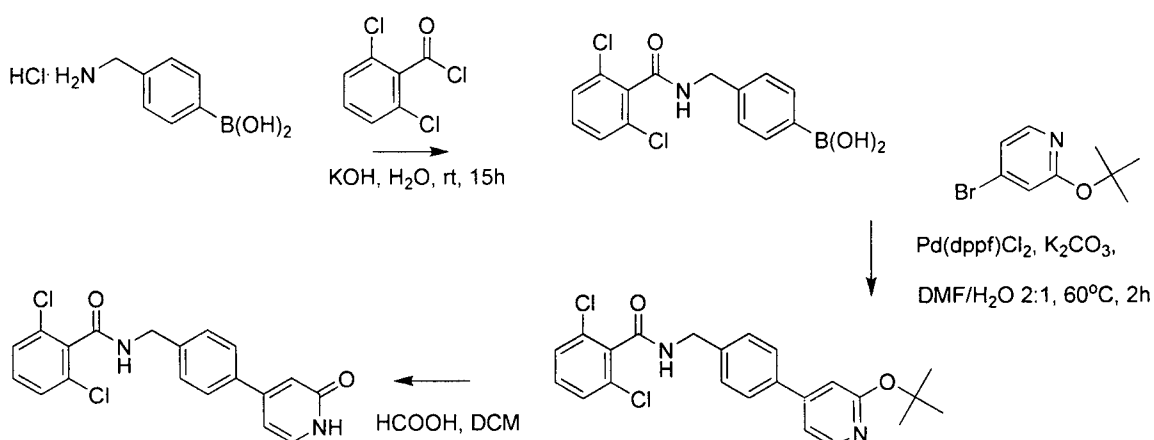
[0173] [0001] El MS en contrado para C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₄ como (M+H)⁺ 448,32 ¹H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): ¹H-NMR (DMSO) δ: 11,58 (s, 1H); 9,10 (t, *J*=6,0Hz, 1H); 7,66 (d, *J*=8,4Hz, 2H); 7,46 (d, *J*=8,0Hz, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,12 (s, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,48 (d, *J*=5,2Hz, 1H); 4,47 (d, *J*=6,0Hz, 2H); 4,16 (t, *J*=4,4Hz, 2H); 4,62 (t, *J*=4,4Hz, 2H); 3,27 (s, 3H).

Ejemplo 2

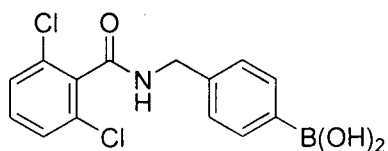
La preparación de 2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida (2) de acuerdo a la ruta sintética del Esquema II:



Esquema VIII

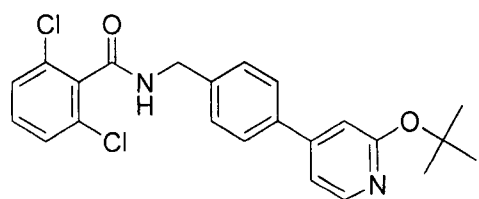


Etapla 1 – La preparación de ácido 4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)metil]fenilborónico



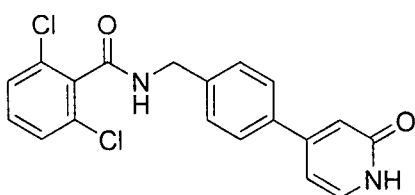
[0174] Se disolvió clorhidrato de ácido 4-(aminometil)fenilborónico (5 g, 26,7 mmol) en 25 mL de agua. Se añadió 16 mL solución acuosa de KOH al 50% a lo que siguió la adición de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (6,7 g; 32 mmol). La mezcla se mantuvo con agitación rápida a temperatura ambiente durante la noche. La acidificación con HCl 1N produjo un precipitado espeso, blanco, que se filtró, se lavó con agua y se secó produciendo ácido 4-[(2,6-dicloro-benzoilamino) metil] fenilborónico como un polvo blanco con un rendimiento cuantitativo.

Etapla 2 – La preparación de N-[4-(2-terc-butoxi-piridin-4-il)-bencil]-2,6-dicloro-benzamida



[0175] Se combinaron ácido 4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)metil] fenilborónico (5 g, 15,4 mmol), carbonato de potasio (5 g), y [1,1' bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,56g; 0,77 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se disolvió 4-bromo-2-(*t*-butoxi) piridina (3,55g; 15,4 mmol) en 20 mL DMF y se añadió al matraz bajo agitación. El matraz se purgó con nitrógeno y se añadió 10 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. Después de enfriar la mezcla, ésta se vertió en 300 ml de acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. La *N*-[4-(2-*terc*-butoxi-piridin-4-il)-bencil]-2,6-dicloro-benzamida cruda se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1).

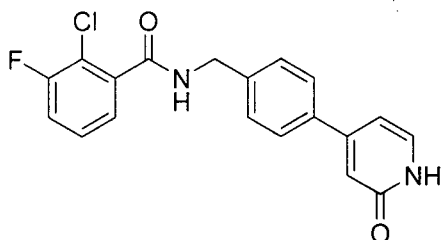
Etapas 3 – La preparación de 2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida



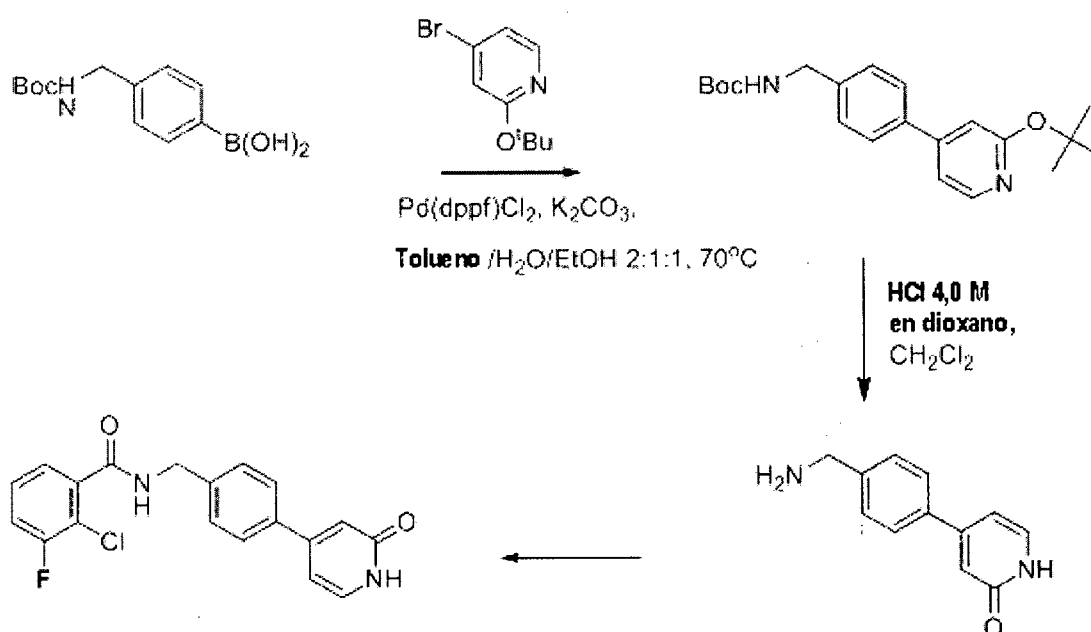
[0176] Se disolvió *N*-[4-(2-*terc*-butoxi-piridin-4-il)-bencil]-2,6-dicloro-benzamida en 30 mL de diclorometano y 12 ml de ácido fórmico al 98%. La mezcla se agitó a 40 °C durante tres horas, después de lo cual los componentes volátiles se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó produciendo 2,6-dicloro-*N*-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida (4,34 g; 75,5% rendimiento en el transcurso de dos Etapas) como un polvo blanco. $C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_2$; MS m/z : 373 (MH^+) ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H); δ 9,21 (t, $J=5,6$ Hz, 1H); δ 7,67 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); δ 7,46 (m, 6H); δ 6,57 (d, $J=1,2$ Hz, 1H); δ 6,49 (dd, $J=6,8$ Hz, $J'=1,6$ Hz, 1H); δ 4,50 (d, $J=6,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 3

A. La preparación de 2-cloro-3-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (3) de acuerdo a la ruta sintética del Esquema III:



Esquema IX



Etapas 1 – La preparación de 4-(4-(aminometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

[0177] A una solución de ácido 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil) fenilborónico (1 g; 3,98 mmol), carbonato de potasio (1,1 g; 7,96 mmol), 4-bromo-2-(t-butoxi)piridina (1,1g; 4,78 mmol) en agua/EtOH/tolueno desgasificado (2:1:1) (6 mL) se añadió [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,14g; 0,199 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en microondas a 75 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla, ésta fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo 95:5) para producir 4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)bencilcarbamato de terc-butilo (1). El MS encontrado para C₂₁H₂₈N₂O₃ como (M+H)⁺ 356,8. Al compuesto anterior protegido con Boc (462 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL), se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1,6 mL; 6,5 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter y los sólidos resultantes fueron filtrados y lavados con éter y se secaron, lo que

produjo 4-(4-(aminometilo)fenil)piridin-2(1H)-ona (2) como clorhidrato. $C_{12}H_{12}N_2O$ 201,0 (M+1).

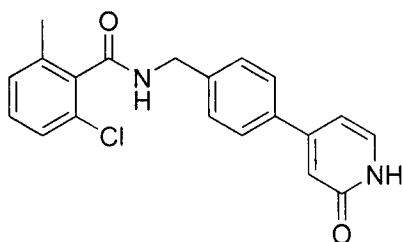
Etapas 2 – La preparación de 2-cloro-3-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida

[0178] A la amina anterior (50 mg; 0,212 mmol), ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico (48 mg, 0,276 mmol), HATU (121 mg; 0,318 mmol), en DMF (1 mL) se añadió NMM (0,06 mL; 0,53 mmol) y se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetonitrilo y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter y se secó, lo que produjo 2-cloro-3-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida.

[0179] El MS encontrado para $C_{19}H_{14}ClFN_2O_2$ como $(M+H)^+$ 357,1 ^1H NMR (400MHz, $dmsO-d_6$): δ : 11,56 (br, 1H); 9,13 (t, $J=6,0$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); 7,50-7,42 (m, 4H); 7,32 (d, $J=7,2$ Hz, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,50 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 4,49 (d, $J=6,0$ Hz, 2H).

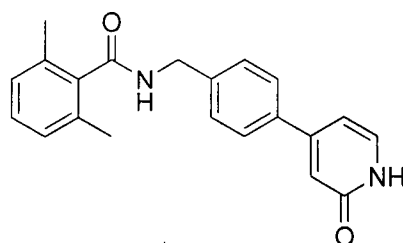
B. La preparación de compuestos adicionales de Fórmula (I) de acuerdo a la ruta sintética del Esquema III:

La preparación de 2-cloro-6-metil-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (4):



[0180] El Compuesto (4) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe para el Compuesto (3) con los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{20}H_{17}ClN_2O_2$ como $(M+H)^+$ 353,1 ^1H NMR (400MHz, $dmsO-d_6$): δ : 11,54 (br, 1H); 9,04 (t, $J=6,0$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); 7,47 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 7,30-7,19 (m, 3H); 6,56 (s, 1H); 6,50 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 4,49 (d, $J=6,0$ Hz, 2H); 2,22 (s, 3H).

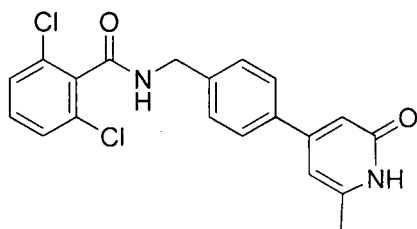
La preparación de 2,6-dimetil-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (5):



[0181] El Compuesto (5) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe para el Compuesto (3) con los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ como $(M+H)^+$ 353,1 ^1H NMR (400MHz, $dmso-d_6$): δ : 11,55 (br, 1H); 8,86 (t, $J=6,0$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); 7,45-7,40 (m, 3H); 7,16 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J=7,2$ Hz, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,50 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 4,47 (d, $J=6,0$ Hz, 2H); 2,18 (s, 6H).

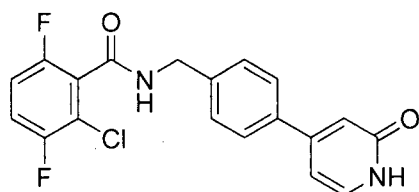
La preparación de 2,6-Dicloro-N-[4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil] - benzamida (6):



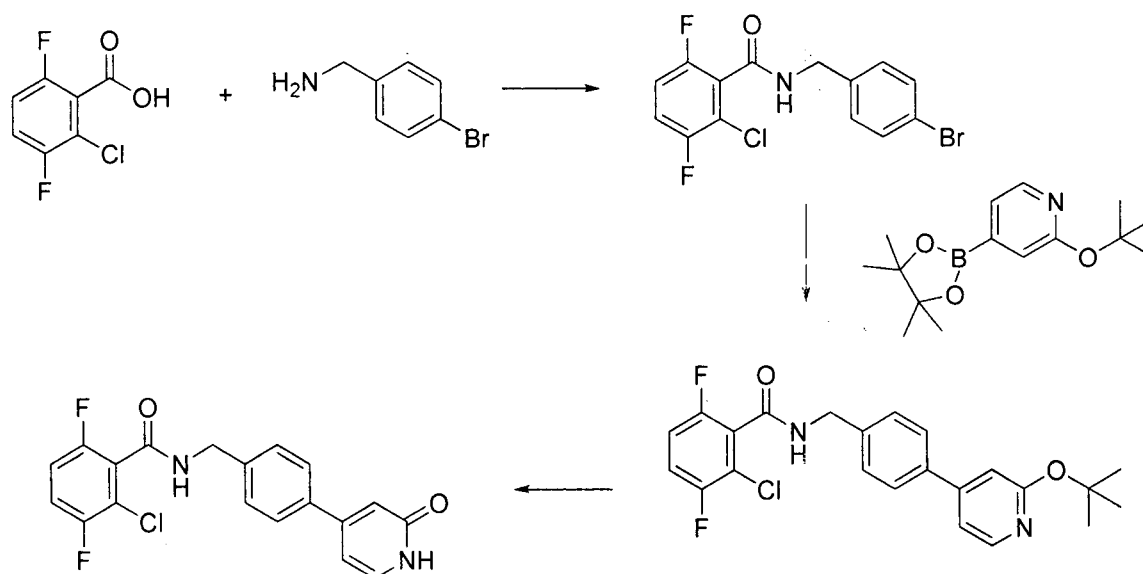
[0182] El Compuesto (6) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe para el Compuesto (3) con los materiales de partida apropiados. ^1H -NMR (DMSO) δ : 11,55 (br, 1H); 9,21 (t, $J=6,0$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); 7,52-7,40 (m, 5H); 6,38 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 4,50 (d, $J=6,0$ Hz, 2H); 2,21 (s, 3H), MS: 387/389 (MH^+).

Ejemplo 4

A. La preparación de 2-cloro-3,6-difluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-bencil)benzamida (7) de acuerdo con la ruta sintética del Esquema IV:



Esquema X



Etapas 1 – La preparación de N-(4-bromobencil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida:

[0183] Clorhidrato de (4-bromofenil) metanamina (0,5 g; 2,25 mmol), ácido 2-cloro-3,6-difluorobenzoico (0,52 g; 2, mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HATU) (1,2g; 2,7 mmol), y *N,N*-diisopropil-etilamina (1,17 mL; 6,75mmol) se combinaron en DMF (6 mL) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó una vez con agua y dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se suspendió en acetonitrilo caliente y después se filtró para obtener el compuesto puro *N*-(4-bromobencil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida.

Etapas 2 – La preparación de 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina:

[0184] Se disolvió 4-bromo-2-terc-butoxipiridina (1,0 g; 4,34 mmol), pinacoldiboro (1,32 g; 5,2 mmol), acetato de potasio (1,28 g; 5,2 mmol) y [1,1' Bis(difenilfosfino(ferroceno)] dicloro paladio(II) (0,318 g; 0,52 mmol) en DMF degasificada (8 mL) y H₂O (4 mL). Esta mezcla se calentó a 85°C durante 20 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc en presencia de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Los sólidos se purificaron utilizando una columna (hexano: EtOAc, 3:1) para producir el compuesto 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)piridina puro.

Etapas 3 – La preparación de N-(4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)bencil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida:

[0185] Se disolvió el compuesto *N*-(4-bromobencil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida (0,2 g; 0,55 mmol), 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,17 g; 0,6 mmol), Cs₂CO₃ (0,54 g; 1,65 mmol), y [1,1' Bis(difenil fosfino (ferroceno)]dicloro paladio (II) (40 mg; 0,05 mmol) en DMF desgasificada (3 mL) y H₂O (1,5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo burbujeando nitrógeno a través de ella durante 15 min, y después se calentó en el microondas a 85°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se calentó en acetonitrilo y los sólidos se filtraron para obtener el compuesto *N*-(4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)bencil)-2-cloro-3,6-difluorubenzamida puro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

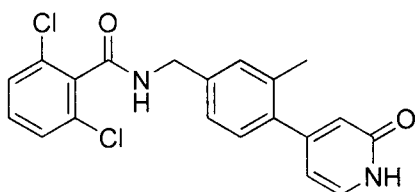
[0186] El compuesto *N*-(4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)bencil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida se redisolvió en DCM (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) y se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se

purificó por cromatografía de fase reversa para proporcionar 2-cloro-3,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida.

[0187] El MS encontrado para $C_{19}H_{13}ClF_2N_2O_2$ como $(M+H)^+$ 377,16 ^1H NMR (400 MHz, *dmso-d*₆): ^1H -NMR (DMSO) δ : 11,65 (s, 1H); 9,36 (t, $J=6,0$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 7,58-7,52 (m, 1H); 7,46-7,37 (m, 4H); 6,61 (s, 1H); 6,55-6,53 (m, 1H); 4,52 (d, $J=5,6$ Hz, 2H),

B. La preparación de compuestos adicionales de Fórmula (I) de acuerdo con la ruta sintética del Esquema IV:

La preparación de 2,6-dicloro-*N*-(3-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (8):



Etapas 1 – La preparación de N-(4-bromo-3-metilbencil)-2,6-diclorobenzamida:

[0188] Se combinó 4-Bromo-3-metilfenil)metanoamina (0,1 g; 0,5 mmol), ácido 2,6-diclorobenzoico o (0,11 g; 0,6 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HATU) (0,23 g; 0,6 mmol), y *N,N*-Diisopropiletilamina (0,2 mL; 1,25 mmol) en DMF (3 mL) y después se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. El compuesto se precipitó mediante la adición de agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los precipitados se recogieron por filtración y después se re-suspendieron en acetonitrilo caliente. Cuando la solución se enfrió, los sólidos se recolectaron mediante filtración para obtener el compuesto *N*-(4-bromo-3-metilbencil)-2,6-diclorobenzamida puro que se usó en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

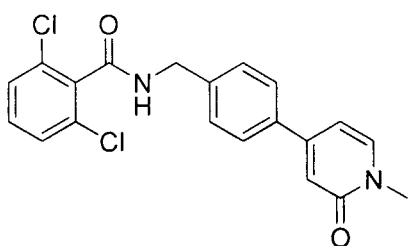
Etapas 2 – La preparación de 2,6-dicloro-N-(3-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida

[0189] Se disolvió *N*-(4-Bromo-3-metilbencil)-2,6-diclorobenzamida (0,13 g; 0,35 mmol), ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilborónico (0,053 g; 0,39 mmol), carbonato de cesio (0,34 g, 1,05 mmol), y [1,1' Bis(difenilfosfino(ferroceno)]dicloropaladio(II) (25 mg; 0,035 mmol) en DMF desgasificada (3 mL) y H_2O (1,5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo burbujando nitrógeno a través de ella durante 15 min y después se calentó en el microondas a 85°C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía de fase

reversa, lo que produjo 2,6-dicloro-*N*-(3-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) bencil)benzamida.

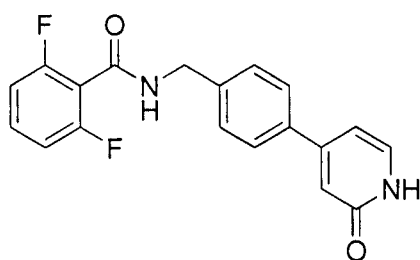
[0190] El MS encontrado para $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_2$ como $(M+H)^+$ 389,13 ^1H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): ^1H -NMR (DMSO) δ : 11,62 (s, 1H); 9,18 (t, $J=6,4$ Hz, 1H); 7,51-4,49 (m, 2H); 7,44-7,37 (m, 2H); 7,3 (s, 2H); 7,26 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 7,17 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 6,18 (s, 1H); 6,15-6,13 (m, 1H); 4,46 (d, $J=6,0$ Hz, 1H); 2,24 (s, 3H).

La preparación de 2,6-dicloro-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) bencil)benzamida (9):



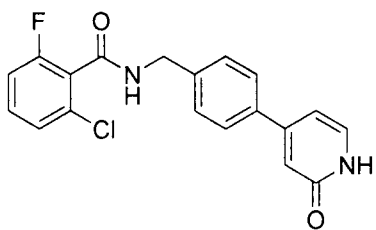
[0191] El Compuesto (9) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe para el Compuesto (8) con los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_2$: 387 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,21 (t, $J=6,0$ Hz, 1H); δ 7,74 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); δ 7,69 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); δ 7,46 (m, 5H); δ 6,66 (d, $J=2,0$ Hz, 1H); δ 6,56 (dd, $J=6,8$ Hz, $J'=2,0$ Hz, 1H); δ 4,50 (d, $J=5,6$ Hz, 2H); δ 3,43 (s, 3H).

La preparación de 2,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) bencil)benzamida (10):



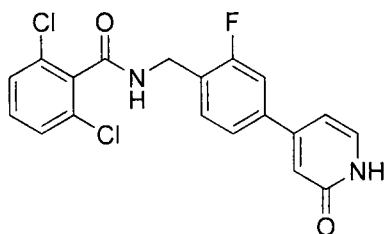
[0192] El Compuesto (10) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe para el Compuesto (8) con los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{19}H_{14}F_2N_2O_2$: 341 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,56 (s, 1H); δ 9,29 (t, $J=6,0$ Hz, 1H); δ 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); δ 7,51 (m, 1H); δ 7,42 (m, 3H); δ 7,17 (m, 2H); δ 6,57 (d, $J=1,2$ Hz, 1H); δ 6,49 (dd, $J=6,8$ Hz, $J'=1,6$ Hz, 1H); δ 4,50 (d, $J=6,0$ Hz, 2H).

La preparación de 2-cloro-6-fluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) bencil)benzamida (11):



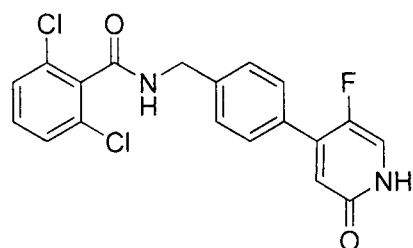
[0193] El Compuesto (11) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe para el Compuesto (8) con los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{19}H_{14}ClFN_2O_2$: 357 (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H); δ 9,29 (t, $J=4,8Hz$, 1H); δ 7,70 (d, $J=7,6Hz$, 2H); δ 7,41 (m, 6H); δ 6,59 (s, 1H); δ 6,52 (d, $J=6,4Hz$, 1H); δ 4,53 (d, $J=5,6Hz$, 2H).

La preparación de 2,6-dicloro-N-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (12):



[0194] El Compuesto (12) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe para el Compuesto (8) con los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{19}H_{13}Cl_2FN_2O_2$: 391 (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,62 (s, 1H); δ 9,23 (t, $J=5,6Hz$, 1H); δ 7,57 (m, 3H); δ 7,50 (m, 2H); δ 7,43 (m, 2H); δ 6,63 (d, $J=1,2Hz$, 1H); δ 6,52 (dd, $J=6,8Hz$, $J'=1,6Hz$, 1H); δ 4,51 (d, $J=6,0Hz$, 2H).

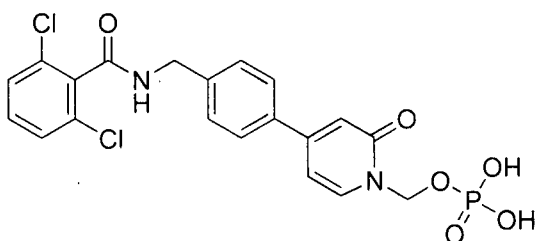
La preparación de 2,6-dicloro-N-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (13):



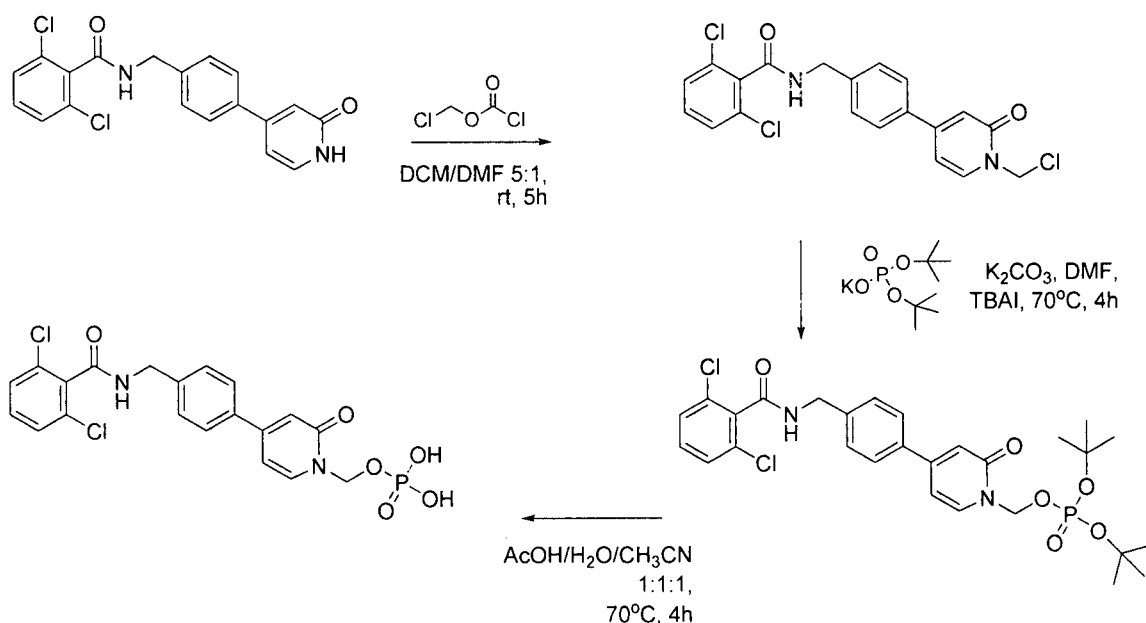
[0195] El Compuesto (13) se preparó usando un procedimiento similar al que se describe para el Compuesto (8) con los materiales de partida apropiados. El MS encontrado para $C_{19}H_{13}Cl_2FN_2O_2$: 391 (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,27 (s, 1H); δ 9,23 (t, $J=6,0Hz$, 1H); δ 7,80 (d, $J=4,0Hz$, 1H); δ 7,50 (m, 7H); δ 6,53 (d, $J=6,4Hz$, 1H); δ 4,52 (d, $J=6,0Hz$, 2H).

Ejemplo 5

La preparación de mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil] -fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil) éster de ácido fosfórico (14) de acuerdo con la ruta sintética del Esquema V:



Esquema XI



Etapas 1 – La preparación de 2,6-dicloro-N-[4-(1-clorometilo-2-oxo-1,2-dihidro -piridin-4-il)-bencil]-benzamida

[0196] Se suspendió 2,6-Dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida (1,62g; 4,34 mmol) en 15 mL de diclorometano. Se añadió cloroformiato de clorometilo (0,672g, 5,21 mmol) seguido de la adición de 3 mL de DMF. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante cinco horas. Después de diluir con 200 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución saturada, solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. La 2,6-dicloro-N-[4-(1 -clorometil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida cruda se utilizó en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapas 2 – La preparación de di-terc-butilo éster 4-{4-[(2,6-dicloro -benzoilamino)-metilo]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil éster de ácido fosfórico

[0197] 2,6-Dicloro-*N*-[4-(1-clorometil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil] -benzamida de la Etapa anterior se disolvió en 50 ml de DMF. Se añadió carbonato de potasio (1 g) seguido de di(*t*-butil)fosfato de potasio (2g) y yoduro de tetrabutiloamonio (50mg). La mezcla se agitó a 70°C durante cuatro horas después de lo cual se vertió en 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), produciendo di-*terc*-butil éster 4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil} -2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil ester de ácido fosfórico como un aceite incoloro que cristalizó lentamente.

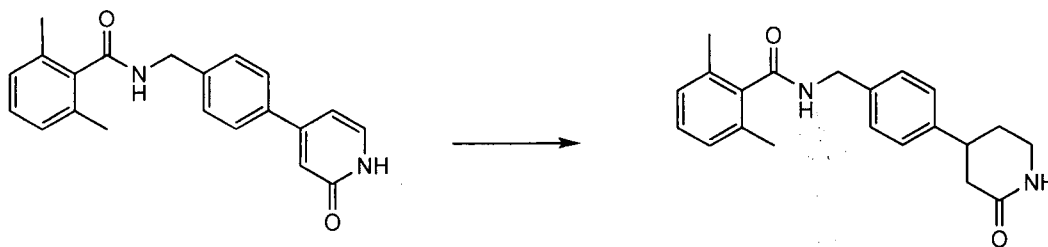
Etapa 3 – La preparación de mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino) -metil]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo) éster de ácido fosfórico

[0198] El di-*terc*-butilo ester 4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil] -fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil ester de ácido fosfórico de la Etapa anterior se disolvió en 20 ml de acetonitrilo, 20 ml de ácido acético y 20 ml de agua, y se calentó a 70 °C durante cuatro horas. Todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de DMF. La adición lenta de acetonitrilo (~ 60 ml) precipitó el producto que se filtró, se lavó con más acetonitrilo y se secó, dando mono-(4-{4 -[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil) éster de ácido fosfórico (1,17g, 56% en el transcurso de tres Etapas) como un polvo blanco.

[0199] ¹H-NMR (DMSO) δ: 9,23 (t, J=6,2Hz, 1H); 7,73 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,71 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,52-7,40 (m, 5H); 6,72 (d, J=1,6Hz, 1H); 6,65 (dd, J=7,2Hz, J=1,6Hz, 1H); 5,61 (d, J=9,6Hz, 2H); 4,52 (d, J=6,4Hz, 2H). MS: 483/485 (MH⁺).

Ejemplo 6

2,6-dimetil-N-(4-(2-oxopiperidin-4-il)bencil)benzamida



A una solución de 2,6-dimetil-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (véase el compuesto 5 del Ejemplo 3B) en etanol/metanol (5:1), se añadió Pd/C al 10% y la mezcla se hidrogenó (1 atm) a 23 °C durante 12 horas. El catalizador se filtró a través de almohadilla de celite y se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y, a

continuación, se concentró el solvente y se sometió a cromatografía (SiO₂, 3-15% de EtOAc/MeOH) para proporcionar el compuesto del título. El MS encontrado para C₂₁H₂₄N₂O₂ como (M+H)⁺ 337,1 ¹H NMR (400MHz, *dms**o*-*d*₆): δ: 8,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 7,52 (brs, 1H); 7,27-7,14 (m, 4H); 7,13-6,99 (m, 3H); 4,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 3,23-3,16 (m, 2H); 3,03-2,98 (m, 1H); 2,35-2,21 (m 2H); 2,17 (s, 6H); 1,88-1,78 (m, 2H).

Ejemplo 7

[0200] Se prepararon cápsulas de gelatina dura que contenían los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0
Los ingredientes anteriores se mezclan y se cargan en cápsulas de gelatina dura.	

Ejemplo 8

[0201] Se prepara un comprimido de un compuesto de Fórmula (I) usando los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Acido esteárico	5,0
Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.	

Ejemplo 9

[0202] Se prepara una formulación para inhalador de polvo seco que contiene los siguientes componentes:

Ingrediente	% en Peso
Ingrediente activo	5
Lactosa	95

[0203] El ingrediente activo se mezcla con lactosa y la mezcla se añade a un aparato de inhalación de polvo seco.

Ejemplo 10

[0204] Los comprimidos, conteniendo cada uno 30 mg de ingrediente activo, se preparan de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (como solución al 10% en agua estéril)	4,0 mg
Carboximetil almidón sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	<u>1,0 mg</u>
Total	120 mg

[0205] El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla N° 20 (US estándar) y se mezclan vigorosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un tamiz de malla N° 16 (US estándar). Los gránulos así producidos se secan a 50 °C y hasta 60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla N° 16 (US estándar). El carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio, y talco, se pasan previamente a través de un tamiz de malla N° 30 (US estándar), luego se añaden a los gránulos que, después de mezclar, se comprimen en una prensa de comprimidos o tabletas para producir comprimidos que pesan cada uno 120 mg.

Ejemplo 11

[0206] Se preparan supositorios, cada uno contiene 25 mg de ingrediente activo, de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2.000 mg

[0207] El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz de malla N° 60 (US estándar) y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo de calor necesario. A continuación, la mezcla se vierte en un molde de supositorios de capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

Ejemplo 12

[0208] Se prepararon suspensiones, que contenían cada una 50 mg de ingrediente activo por 5,0 ml de dosis, de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	50,0 mg
Goma de xantano	4,0 mg
Carboximetil celulosa de sodio (11%)	
Celulosa microcristalina (89%)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato de sodio	10,0 mg
Sabor y Color	c.v.
Agua purificada hasta	5,0 mL

[0209] Se mezclaron el ingrediente activo, sacarosa y goma de xantano, se hicieron pasar a través de un tamiz de malla N° 10 (US estándar), y luego se mezclaron con una solución previamente preparada de la celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, el saborizante y el colorante se diluyeron con algo del agua y se añadieron con agitación. A continuación se añadió agua suficiente para alcanzar el volumen requerido.

Ejemplo 13

[0210] Se puede preparar una formulación subcutánea de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 mL

Ejemplo 14

[0211] Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Cantidad
Ingrediente activo	2,0 mg/mL
Manitol, USP	50 mg/mL
Ácido glucónico, USP	c.s. (pH 5-6)
agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 1,0 mL
Gas Nitrógeno, NF	c.s.

Ejemplo 15

[0212] Se preparó una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	gramos
Ingrediente activo	0,01-1
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Aceite mineral	5,0
Petrolato	0,10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. hasta 100

[0213] Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinaron se calentaron a 60 °C con agitación. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y después se añadió agua c.s. hasta 100 g.

Ejemplo 16

Composición de Liberación Sostenida

<u>Ingrediente</u>	Peso		
	<u>Rango (%)</u>	<u>Rango 1 (%)</u>	<u>Rango 2 (%)</u>
Ingrediente activo	50-95	70-90	75
Celulosa microcristalina (relleno)	1-35	5-15 1	0,6
Copolímero de ácido metacrílico	1-35	5-12,5	10,0
Hidróxido de sodio	0,1-1,0	0,2-0,6	0,4
Hidroxipropil metilcelulosa	0,5-5,0	1-3	2,0

Estearato de magnesio	0,5-5,0	1-3	2,0
-----------------------	---------	-----	-----

[0214] Las formulaciones de liberación sostenida se preparan de la siguiente manera: el compuesto y el aglutinante dependiente del pH y cualquiera de los excipientes opcionales se mezclan íntimamente (mezclado en seco). A continuación, la mezcla mezclada en seco se granula en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se pulveriza en el polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio), y se comprime en comprimidos. Ciertas soluciones acuosas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en agua (que contiene opcionalmente hasta un 25% de solventes miscibles en agua, tales como alcoholes inferiores).

[0215] Los comprimidos resultantes se pueden recubrir con un agente formador de película opcional, para su identificación, con fines de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película estará presente normalmente en una cantidad que oscila entre 2% y 4% del peso de comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica, e incluyen hidroxipropil, metilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metil-butilo - Eudragit® E -. Röhm Pharma) y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes suplementarios.

[0216] Los comprimidos tienen preferentemente una dureza suficiente para resistir una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán desde 300-1.100 mg de base libre del compuesto. Preferentemente, las tabletas incluirán cantidades de base libre del compuesto que varían desde aproximadamente 10-200 mg, 100-300 mg, o 400-600 mg.

[0217] Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el polvo que contiene al compuesto se mezcla en húmedo. Preferentemente, el tiempo total de mezclado del polvo, es decir, el tiempo durante el cual estará expuesto a la solución de hidróxido de sodio, variará desde 1 a 10 minutos, y preferentemente de 2 a 5 minutos. Después de la granulación, las partículas se retiran del granulador y se colocan en un secador de lecho fluido para el secado a aproximadamente 60°C.

Ejemplo 17

[0218] Ensayos de ALDH2

Las mezclas de reacción de ALDH2 estándares contienen formaldehído 150 uM, NAD^+ 2,5 mM, MgCl_2 10 mM y ALDH2 humana recombinante 10 nM en tampón Hepes 50 mM, pH 7,4, 0,01% de Tween 20 en un volumen final de 50 ul utilizando placas de 384 pocillos. Después de 60 minutos de pre-incubación del compuesto con ALDH2 y formaldehído, la reacción se inició mediante la adición de NAD^+ y se dejó que se desarrollara la mezcla de reacción durante 90 minutos. Se determinó la actividad de la enzima monitoreando la formación de NADH usando el lector Perkin-Elmer Envision Reader con longitudes de onda de excitación y emisión fijadas en 340 y 460 nm, respectivamente.

Ensayos de MAO-A y MAO-B

Los ensayos de MAO incluidos sustrato luminógeno para MAO, tampones de reacción, Detección de Luciferina y el tampón de reconstitución con esterasa. Las mezclas de reacción estándar de MAO incluyeron MAO-B (10 ug) o MAO-A (2 ug) de origen microsomal, sustrato 160uM para MAO-A o 16uM sustrato para MAO-B, tampón para MAO-A (tampón Hepes 100 mM, pH 7,5, glicerol al 5%) o tampón para MAO-B (Hepes 100 mM, pH 7,5, glicerol al 5%, dimetilsulfóxido al 10%) en un volumen final de 30 ul. Después de 20 minutos de pre-incubación de la enzima con compuestos, la reacción se inició mediante la adición de sustrato de la enzima y se dejó desarrollar la reacción durante 60 minutos. A continuación se añadió el Reactivo de Detección de Luciferina Reconstituido (30 ul), el cual se añade para simultáneamente detener la reacción de la MAO y convertir el derivado de éster metílico a luciferina y producir luz. La cantidad de luz producida es directamente proporcional a la actividad de la MAO. Las mezclas se incubaron adicionalmente durante 20 minutos y la actividad de la enzima se determinó utilizando un lector Perkin-Elmer Envision Reader.

Nota: La IC_{50} se refiere a la concentración de un compuesto que inhibe una reacción en un 50%. En el caso de la inhibición competitiva, $\text{IC}_{50} = 2\text{Ki}$ cuando el sustrato está presente a la concentración K_m , según la relación:

$$\text{Ki} = \text{IC}_{50} / [1 + (\text{concentración del sustrato} / \text{K}_m)]$$

[0219] Los datos representativos de diversos compuestos se presentan, a continuación, en la Tabla 1.

TABLA 1 – INHIBICIÓN DE ALDH-2 Y MAO				
NÚMERO	COMPUESTO	IC ₅₀ HALDH2 NM	IC ₅₀ HMAO-A μM	IC ₅₀ HMAO-B μM
1	2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-(2-oxo -1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida	63	>130	>130
2	2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin -4-il)-bencil]-benzamida	102	>130	>130
3	2-cloro-3-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-di hidropiridin-4-il)bencil)benzamida	215	>130	>130
4	2-cloro-6-metilo-N-(4-(2-oxo-1,2-di hydropiridin-4-il)bencil)benzamida	23	>130	>130
5	2,6-dimetil-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4 -il)bencil)benzamida	166	>130	>130
6	2,6-dicloro-N-[4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro -piridin-4-il)-bencil]-benzamida	1.113	>130	>130
7	2-cloro-3,6-difluoro -N-(4-(2-oxo-1,2-di hidropiridin-4-il)bencil)benzamida	464	>130	>130
8	2,6-dicloro-N-(3-metilo-4-(2-oxo-1,2-di hydropiridin-4-il)bencil)benzamida	480	>130	>130
9	2,6-dicloro-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-di hidropiridin-4-il)bencil)benzamida	2.093	>130	>130
10	2,6-difluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4 -il)bencil)benzamida	890	>130	>130
11	2-cloro-6- fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-di hidropiridin-4-il)bencil)benzamida	379	>130	>130
12	2,6-dicloro-N-(2- fluoro-4-(2-oxo-1,2-di hidropiridin-4-il)bencil)benzamida	304	>130	>130
13	2,6-dicloro-N-(4-(5- fluoro-2-oxo-1,2-di hidropiridin-4-il)bencil)benzamida	25	>130	>130
14	mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2 -oxo-2H-piridin-1-ilmetilo) éster de ácido fosfórico	>10.000,00	>129,51	>130

Los datos anteriores sugieren que, en general, los compuestos de la invención inhiben la enzima ALDH2 con una IC₅₀ de menos de 1μM.

Ejemplo 18

Reducción de la Dependencia al Alcohol

[0220] Animales: Las cepas de ratas que prefieren el alcohol se alojan individualmente en jaulas de malla de alambre de acero inoxidable (26 ´ 34 ´ 20 cm) bajo una temperatura constante de $21 \pm 1^\circ\text{C}$ y ciclo reverso de 12 horas luz-12 horas de oscuridad (10:00-22:00 oscuro). Estas ratas consumen significativamente más alcohol que sus respectivas cepas de control: la criada selectivamente para no preferir el alcohol (NP, sigla del inglés non-preferring), la rata que tiene un bajo consumo de alcohol (LAD, sigla del inglés low alcohol-drinking), y la rata Wistar. Las ratas FH y P se derivan de la rata Wistar. El agua y los alimentos (fórmula Agway Prolab Rat/Mouse/Hamster 3000 Formula, Agway, Syracuse, EE.UU.) se proporcionan *ad lib*.

[0221] Establecimiento de Línea Base: Siguiendo el método estándar (Murphy *et al.*, 1988; Rezvani y Grady, 1994; Rezvani *et al.*, 1995), a las ratas que prefieren el alcohol se les da acceso por 1 día al agua en un tubo Richter seguido por de 3 días de acceso libre a una solución de etanol al 10% (v/v) proporcionada como la única fuente de fluidos. A partir de entonces, a las ratas se les permite elegir entre alcohol y agua durante el resto del estudio. Todos los experimentos involucran 24 horas de libre acceso a alimentación, agua y alcohol, en un paradigma de elección entre dos botellas.

[0222] Protocolo Experimental: Después de establecer una línea base estable para las ingestas de alcohol y agua, los animales se mantienen con un acceso continuo al alcohol y al agua a través de un paradigma de elección entre dos botellas por aproximadamente 2 meses. Luego, las ratas reciben una única inyección i.p. de vehículo con solución salina, o un compuesto de ensayo a las 09:30 am. La ingesta de alcohol y agua se miden 6 y 24 horas después de la inyección. La ingesta de alimentos se mide 24 horas después de la inyección.

[0223] Administración Sistémica Crónica: Se conduce un experimento crónico con ratas P machos adultos. Después del establecimiento de líneas base estables para las ingestas de alcohol y agua, y siguiendo un diseño cruzado, se proporciona de forma i.p. el fármaco de ensayo o el vehículo una vez al día durante 10 días consecutivos. La ingesta de alcohol y agua se miden 6 y 24 horas después de la inyección, mientras que la ingesta de alimentos se mide 24 horas después del tratamiento. Cada rata recibe ambos tratamientos, y se impone un periodo de depuración farmacológica de 3 días entre tratamientos.

[0224] Análisis Estadístico: Los resultados se expresan como medias $\pm$ error estándar de la media (SEM). La ingesta de alcohol (g/kg) se calcula multiplicando el volumen de alcohol consumido por 10% y 0,7893 (densidad de etanol)/peso corporal del animal en kg. La

preferencia por el alcohol, expresada como un porcentaje, se calcula como sigue: (volumen de alcohol consumido en mL/ingesta total de líquidos en mL) x 100 (Rezvani *et al.*, 1990; Rezvani y Grady, 1994). Las diferencias estadísticas entre los diferentes grupos se determinaron utilizando análisis de varianza seguido por el test Student-Newman-Keuls protegido.

Autoadministración de alcohol en ratas

Las ratas macho que prefieren alcohol (iP) fueron entrenadas para autoadministrarse alcohol (10% v/v) diariamente (lunes a viernes) bajo condicionamiento operante. Se utilizó una razón fija de 3 (FR3), donde las ratas tenían que presionar una palanca 3 veces para obtener una gota de alcohol durante sesiones de 20 min (Cowen *et al.*, 2005a; Cowen *et al.*, 2005b; Lawrence *et al.*, 2006). La disponibilidad de alcohol estuvo condicionada por la presencia de una referencia olfativa (2 gotas de esencia de vainilla, colocada en el lecho de la cámara operante directamente debajo de la palanca activa), además de un estímulo luminoso de 1 seg cuando se obtuvo FR3. Para cada sesión, se registraron las respuestas totales de alcohol y agua. Tras la adquisición del comportamiento de presión de la palanca y la autoadministración estable de alcohol, a las ratas se les administró vehículo o compuesto del Ejemplo 5 (5, 10 y 30 mg-eq/kg) de forma oral 1 hora antes de cada sesión en un orden alternado. Cada rata recibió todas las dosis de droga y vehículo una vez por semana en un orden asignado al azar. El compuesto del Ejemplo 5 a 10 y 30 mg-eq/kg disminuyó significativamente el número de presiones de la palanca por alcohol (**Figura 1**).

Ejemplo 19

Reducción de la Dependencia a la Cocaína y Recaída

[0225] Se utiliza cocaína por vía intravenosa (0,35mg/kg/inyección) en un modelo de autoadministración y reinstalación operante en ratas. En este modelo, las ratas adictas a la cocaína presionan repetidamente una palanca para obtener una dosis intravenosa (iv) de cocaína. Cuando la cocaína es retirada, las ratas dejan de presionar la palanca. Sin embargo, si las ratas son sometidas a una pequeña dosis intraperitoneal (ip) de cocaína (10mg/kg) que normalmente no tiene ningún efecto en los animales “naïve” o no tratados previamente, vuelven a presionar la palanca para obtener cocaína (reinstalación). Este es un modelo animal válido de recaída en humanos adictos a la cocaína, y pone a prueba la capacidad de los compuestos de Fórmula (I) para bloquear el ansia de consumir cocaína y la recaída.

[0226] Se utilizan ratas macho Sprague-Dawley con cateterización de la vena yugular. A las ratas se les presenta una opción de dos palancas en la cámara de ensayo/entrenamiento. El oprimir la palanca activa da como resultado el suministro de un

refuerzo de cocaína, mientras que el oprimir la palanca inactiva no da como resultado un refuerzo. Durante la sesión de entrenamiento inicial de razón fija (FR) 1 de 15 horas (FR1 significa que una presión de palanca es igual a un suministro de refuerzo), un pellet de comida es pegado a la palanca activa para facilitar la presión de la palanca, y cada presión de la palanca activa da como resultado el suministro de un único pellet de alimento de 45 mg (Noyes, Lancaster, NH). Al día siguiente el reforzador es conmutado a presionar la palanca FR1 para obtener la cocaína (0,35 mg/kg/iny, entregado en 0,27 seg). El refuerzo de la cocaína es suministrado en un programa FR1 modificado, de tal manera que cada infusión de droga está acompañada por la iluminación de un estímulo sobre la palanca activa y una segunda pausa de 20 segundos durante la cual se cuentan las presiones de la palanca activa, pero éstas no dan como resultado un suministro de refuerzo. Después de 20 segundos la luz de estímulo se apaga y la primera presión de palanca vuelve a dar como resultado el suministro de droga. El oprimir la palanca inactiva no tiene ninguna consecuencia. Las sesiones de entrenamiento diarias para cada grupo tienen una duración de 2 horas, o hasta que un sujeto obtiene 200 infusiones de droga, lo que ocurra primero. Los sujetos permanecen en modo de entrenamiento de autoadministración de droga hasta que se cumple el criterio de adquisición (el promedio de presiones de la palanca activa variaron $<10\%$ durante 3 días consecutivos de entrenamiento). Esto normalmente toma 10-14 días.

Extinción y Reinstalación

[0227] Para los experimentos extinción y reinstalación, se requiere que las ratas muestren una capacidad de respuesta estable (variabilidad no superior al 15% en 2 sesiones consecutivas) en el programa FR1 de refuerzo. Después de lograr estos criterios, los procedimientos de extinción comienzan de tal manera que las presiones de palanca ya no dan como resultado el suministro del refuerzo. Cuando la respuesta promedio durante tres sesiones de extinción consecutivas cae al 15% de respuesta durante el mantenimiento, se ensaya la reinstalación en los sujetos. En los animales que han tenido experiencia con cocaína, la reincorporación se estimula con una inyección no contingente de cocaína (10 mg/kg ip) inmediatamente antes de la sesión de reinstalación. Con el fin de aumentar el poder estadístico y, por tanto, reducir el uso de animales, se inicia un segundo período de extinción 3-4 días después del primero, lo que permite realizar comparaciones adicionales entre sujetos. Los experimentos utilizan un método de entrenamiento y ensayo entre sesiones, en el cual los animales son entrenados para autoadministrarse droga. A continuación, este comportamiento se extingue y se estimula la reinstalación en días diferentes.

Resultados: Efecto de los Compuestos de Fórmula (I) en la recaída inducida por cocaína [0228] Las inyecciones ip de los compuestos de Fórmula (I) bloquean en forma dosis dependiente la recaída en la cocaína. Los animales son entrenados para autoadministrarse cocaína (0,35 mg/kg/inyección) hasta que alcanzan una respuesta estable. Luego, son entrenados en las mismas cámaras pero sin cocaína disponible. Una vez que sus respuestas de presión de palanca caen a un nivel mínimo (extinción), se les da una dosis de estímulo de cocaína (10 mg/kg) y, en consecuencia, aumentan significativamente las respuestas de presión de palanca (recaída). Esos mismos animales que reciben compuestos efectivos de Fórmula (I) antes de la inyección de estímulo de cocaína, no muestran un aumento en sus respuestas de presión de palanca (no recaen).

Reinstalación de la Señal de Estímulo Asociada a Cocaína en Ratas

El entrenamiento de las ratas Sprague Dawley (SD) macho tuvo 3 etapas separadas. Primero, durante la autoadministración, los animales fueron entrenados para presionar la palanca para obtener cocaína con la presentación de señales de estímulo concomitantes asociadas con el suministro de droga. Se incluyeron en el estudio las ratas que lograron cumplir con los criterios de adicción. Más tarde, durante la extinción de la señal, se extinguió el comportamiento dependiente de la señal asociada a cocaína. Por último, durante la reinstalación de la señal asociada a cocaína, se evaluó el efecto de los compuestos en las presiones de palanca tras la presentación de la señal (**Fig. 2**).

Autoadministración de cocaína

Las ratas fueron entrenadas para autoadministrarse cocaína i.v. (0,35 mg/kg/inyección) diariamente (de lunes a viernes) en cámaras operantes estándar con palancas retráctiles (Coulbourn Instrumentos, PA). Durante la sesión diaria de 2 horas, las ratas recibieron 0,05 ml de una infusión de 0,35 mg/kg de cocaína cada vez que la palanca activa fue presionada. Se activó una señal de luz y un sonido durante 2 segundos junto con la activación de una bomba que suministra la solución de cocaína. Fue necesario que las ratas mantuvieran una velocidad de infusión $\geq 20+$ por día durante al menos 10 días antes de ser trasladadas al entrenamiento de extinción. Las ratas que no alcanzaron este criterio fueron excluidas del estudio.

Extinción de la señal de estímulo

Durante las sesiones de extinción, las presiones de palanca ya no produjeron infusión de cocaína y estaba ausente la presencia de señales de luz/sonido. Las ratas recibieron un

máximo de 15 sesiones de extinción. Se consideró que las ratas presentaban un comportamiento extinguido cuando durante 2 sesiones consecutivas exhibieron un promedio presiones de palanca activa <15 o el 30% del número de respuestas por sesión que se produjeron durante las últimas 2 sesiones de autoadministración de cocaína, lo que ocurriera primero.

Reinstalación de la señal asociada a cocaína

Al día siguiente después de haber alcanzado el criterio de extinción, las ratas fueron tratadas por vía oral con vehículo (Formulación 2B: 25% de PEG400/5% de Vit E TPGS/1% de SLS/69% de agua con 0,5% de Methocel) o fármaco (compuesto del Ejemplo 2 o compuesto del Ejemplo 5) antes de la sesión de reinstalación de la señal. La reinstalación de la señal comenzó con un sonido y una señal de luz. Esta sesión de 2 horas fue idéntica a la sesión de autoadministración (presencia de señal de luz y sonido tras presión de la palanca activa), excepto que no se suministró cocaína. El número de presiones de la palanca activa se comparó con la respuesta de palanca de extinción. Esto se considera una medida de la reinstalación. Al día siguiente, regresaron a las sesiones de extinción durante al menos 2 o 3 sesiones más. Luego, las ratas recibieron una segunda y última sesión de reinstalación con un tratamiento opuesto al recibido en la primera sesión de reinstalación (vehículo o tratamiento con fármaco). Cuando las ratas pre-tratadas con vehículo se ven enfrentadas a las señales asociadas con la disponibilidad de cocaína, aumentan significativamente su número presiones de palanca. La presencia de luz/sonido desencadena esta respuesta y se interpreta como una medida de la reinstalación, aunque no esté disponible la cocaína.

El compuesto del Ejemplo 2 redujo significativamente la reinstalación inducida por señales asociadas a cocaína en ratas SD en un 69%, 72% y 86% a los 5, 10 y 30 mg/kg, respectivamente, en comparación con vehículo (**Figura 3**). Un análisis ANOVA reveló un efecto significativo del tratamiento sobre el número de presiones de palanca. Se observó un efecto significativo del tratamiento en todas las dosis estudiadas ($p < 0,001$). Las comparaciones post-hoc de Fisher mostró que las ratas tratadas con vehículo antes de la sesión de reinstalación de la señal de estímulo mostraron un aumento significativo en el número de presiones de palanca en comparación con la sesión de extinción ($p < 0,05$). Después del tratamiento con el compuesto del Ejemplo 2 (5, 10 o 30 mg/kg) antes de la sesión de reinstalación de la señal, las ratas disminuyeron significativamente las respuestas de presión de palanca en comparación con el tratamiento con vehículo (69% de inhibición: $p < 0,05$, 72% de inhibición: $p < 0,05$ y 86% de inhibición: $p < 0,01$, respectivamente). # $p < 0,01$ en comparación con la extinción, * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ en comparación con el vehículo.

El compuesto profármaco del Ejemplo 5 fue efectivo a 5, 10 y 30 mg-eq/kg en la reinstalación de la señal asociada a cocaína con 59%, 55% y 50% de inhibición, respectivamente (**Figura 4**). A la dosis más baja ensayada, 2,5 mg-eq/kg, el efecto no fue significativamente diferente al del vehículo.

El compuesto del Ejemplo 5 redujo la reinstalación inducida por señales asociadas a la cocaína en ratas SD. Se registró el número de presiones de palanca durante la sesión de reinstalación inducida por señales de 2 horas. Un análisis ANOVA reveló un efecto significativo del tratamiento sobre el número de presiones de palanca. Las ratas que presentaron una respuesta de presión de palanca extinguida fueron tratadas oralmente con vehículo y el compuesto del Ejemplo 5 (2,5; 5; 10 o 30 mg-eq/kg) 1 hora antes de la sesión de reinstalación de la señal de estímulo. Se observó un efecto significativo del tratamiento en los niveles de dosis de 2,5; 5; 10 y 30 mg-eq/kg probados (2,5 mg/kg eq: $F(2,28) = 9,39$, $p < 0,01$, $n = 15$; 5 mg/kg eq: $F(2,14) = 11,47$, $p < 0,01$, $n = 8$; 10 mg/kg eq: $F(2,18) = 13,901$, $p < 0,001$, $n = 10$; 30 mg/kg eq: $F(2,22) = 18,221$, $p < 0,001$, $n = 12$). Las comparaciones post-hoc de Fisher revelaron que las ratas tratadas con vehículo antes de la sesión de reinstalación de la señal de estímulo mostraron un aumento significativo en el número de presiones de palanca si se compara con la sesión de extinción ($p < 0,01$). Después del tratamiento con el compuesto del Ejemplo 5 (5, 10 o 30 mg/kg) antes de la sesión de reinstalación de la señal de estímulo, las respuestas de presión de palanca en comparación con el tratamiento con vehículo (59% de inhibición: $p < 0,05$, 55% de inhibición: $p < 0,01$ y 50% de inhibición: $p < 0,01$, respectivamente). Las comparaciones post-hoc de Fisher revelaron que una dosis de 2,5 mg/kg eq no fue significativamente diferente al vehículo (30% de inhibición, $p > 0,05$, NS). # $p < 0,01$ en comparación con la extinción, * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ en comparación con el vehículo).

Ejemplo 20

Reducción de la Dependencia a la Nicotina

[0229] Material Biológico: Ratas macho derivadas de Wistar (250-300 g) se alojaron en grupos de dos y fueron mantenidas en un ambiente a temperatura controlada en un ciclo de 12 horas: 12 horas de luz (0600h encendido 1800h apagado), después de su llegada al laboratorio. Los animales tuvieron libre acceso a comida y agua durante un periodo de adaptación al laboratorio de una semana. Los animales utilizados en los estudios de investigación son manejados, alojados y sacrificados de acuerdo con las pautas actuales de NIH sobre el uso y cuidado de los animales de laboratorio, y todas las regulaciones y

normas locales, estatales y federales aplicables (leyes norteamericanas). Los animales son manipulados diariamente durante varios días para desensibilizarlos al stress de la manipulación antes de la prueba experimental. Los tamaños de muestra (por ejemplo, $n=8$) son suficientes para proporcionar estimaciones confiables de los efectos del fármaco.

[0230] Tratamientos Farmacológicos: Las ratas derivadas de Wistar recibieron varias dosis de los compuestos de Fórmula (I) administradas por vía intraperitoneal (i.p.), y un compuesto de control positivo, mecamilamina (1,5 mg/kg, por vía subcutánea (s.c.). Los compuestos se administran 30 minutos antes de las sesiones de SA. Los compuestos de Fórmula (I) se administran 2 mL/kg para las dosis de 7,5 mg/kg (3,75 mg/mL) y 10 mg/kg (5 mg/mL), y 3 mL/kg para la dosis de 15 mg/kg (5 mg/mL). El compuesto se disuelve en aceite de maíz (VEH), y es sonicado durante al menos 30 minutos y hasta 2 horas antes de la administración. La mecamilamina se disolvió en solución salina isotónica al 0,09 % y se administró a un volumen de 1 mL/kg.

[0231] Aparato: El entrenamiento de alimentación y autoadministración de nicotina se lleva a cabo en 8 cámaras operantes estándar Coulbourn. Cada cámara está alojada en una caja de sonido atenuado. Las cámaras operantes están equipadas con dos palancas; montadas 2 cm por encima del suelo, y una señal de luz montada 2 cm por encima de la palanca de la derecha en la pared del fondo de la cámara. Para el entrenamiento de alimentación, se coloca una tolva de alimentación a 2 cm a la izquierda/derecha de cualquiera de las palancas, en el centro de la pared del fondo. Las infusiones intravenosas son suministradas en un volumen de 0,1 ml durante un intervalo de 1 segundo a través de una bomba de infusión (Razel, CT) alojada fuera de la cámara de sonido atenuado.

[0232] Entrenamiento de Alimentación: Se estableció la presión de palanca como se muestra en el método de Hyttia *et al.*, (1996). Inicialmente, se restringe a las ratas a 15 gramos de alimento diario (aproximadamente el 85% de su peso corporal de alimentación libre). Después del segundo día de la restricción de alimentos, las ratas están entrenadas para responder a la comida bajo un programas de razón fija 1 (FR1) de refuerzo (1 pellet de comida por cada presión de palanca) con una pausa de 1 segundo (TO-1s) después de cada refuerzo. Las sesiones de entrenamiento se realizan dos veces al día, y los periodos de TO se aumentan gradualmente hasta 20 segundos. Una vez que las ratas alcanzan una línea de base estable de respuesta en un programa FR1-TO20s de refuerzo, que se regresan a una alimentación *ad libitum* antes de la preparación para la cirugía de implante de catéter yugular intravenoso.

[0233] Cirugía: Las ratas se anestesian con una mezcla de ketamina/xilazina y se insertan catéteres yugulares crónicos de silastic en la vena yugular externa y se pasan por vía subcutánea a un ensamblaje de polietileno montado en el lomo del animal. El ensamblaje

del catéter consiste en un tubo de silastic de 13 cm de longitud (diámetro interior 0,31 mm; diámetro exterior 0,64 mm), unido a una cánula guía que se dobla en un ángulo recto. La cánula está incrustada en una base de cemento dental y es anclada con un cuadrado de malla durable de 2 x 2 cm. El catéter se pasa por vía subcutánea desde el lomo de las ratas a la vena yugular, en la cual se inserta y se fija con una sutura de seda no absorbible. Después de completar exitosamente la cirugía, las ratas tienen 3-5 días para recuperarse antes de que se inicien las sesiones de autoadministración. Durante el período de recuperación, las ratas tienen acceso *ad libitum* a los alimentos, y sus catéteres se lavan diariamente con 30 unidades/mL de solución salina heparinizada que contiene 66 mg/mL de Timentin para prevenir la coagulación de la sangre y la infección en los catéteres.

[0234] Autoadministración de Nicotina: Después de la recuperación exitosa de la cirugía de implante de catéter, las ratas se les restringe nuevamente el alimentos con alimentación libre sólo hasta un 85% de su peso corporal. Una vez que comienzan las sesiones de autoadministración, los sujetos están capacitados para autoadministrarse IV nicotina en sesiones iniciales de 1 hora, 5 días a la semana, en un programa FR1-A-20 de refuerzo hasta que se logra una respuesta estable. Una respuesta estable se define como menos de 20% de variabilidad a través de 3 sesiones consecutivas. Después de la adquisición de una respuesta estable para nicotina, se prueban varias dosis varias de los compuestos de Fórmula (I) mediante un diseño de Cuadrado Latino intra-sujetos. Se les permite las ratas autoadministrarse nicotina después del tratamiento con cada dosis de los compuestos de Fórmula (I) durante 1 sesión de ensayo, y posteriormente se “reajusta la línea base” (“rebaselined”) durante 1-3 días antes de la siguiente dosis de cebado durante sesiones de un ensayo de autoadministraciones. Después del ensayo del primer compuesto, las ratas reciben el compuesto de control positivo, mecamilamina (1,5 mg/kg), administrado de acuerdo con un diseño cruzado.

[0235] Durante las sesiones de SA, los catéteres de las ratas se enjuagan con solución salina antes de la sesión de ensayo para asegurar su permeabilidad, y nuevamente se enaguan después de las sesiones de ensayo con 30 unidades/mL de solución salina heparinizada que contiene 66 mg/mL de Timentin, para prevenir la coagulación de la sangre y la infección de los catéteres. Si la está en duda permeabilidad del catéter, manifestada a través de un cambio inesperado en las tasas de respuesta, o la imposibilidad de extraer sangre del catéter, se infunde 0,1 ml de un anestésico de corta acción (Brevital). Los animales con catéteres permeables muestran una rápida pérdida de tono muscular dentro de 3 segundos. Las ratas con catéteres ya no son permeables, de acuerdo con la prueba de Brevital, son eliminadas del experimento.

[0236] **Análisis de Datos:** Los datos de múltiples cámaras operantes se recogen en línea, y se informan como número medio acumulativo de presiones de barra por nicotina. Los datos se analizaron con el paquete estadístico StatView en un PC compatible.

Resultados: Efecto de los Compuestos sobre la Autoadministración de Nicotina:

[0237] El aumento de las dosis de los compuestos de Fórmula (I) administrados, como se describe en el protocolo anterior, reduce el número de presiones de barra (graficadas como el número de infusiones) para la administración de nicotina.

Autoadministración de nicotina en ratas

Tratamiento agudo

Se entrenó ratas SD machos para autoadministrarse i.v. nicotina (0,03 mg/kg/inyección) diariamente (de lunes a viernes) en cámaras operantes estándar con palancas retráctiles (Med Associates, Inc), según lo publicado con anterioridad (Levin et al., 2003; Levin et al., 2007). Durante la sesión diaria de 45 min, las ratas recibieron 0,05 ml de infusión de 0,03 mg/kg/infusión de nicotina cada vez que se presionó la palanca activa. Una señal de luz y sonido se activó durante 0,5 segundos junto con la activación de una bomba que suministró la solución de la nicotina. Las sesiones diarias se llevaron a cabo durante al menos 10 días antes de la iniciación de los ensayos con drogas. Se prepararon diariamente soluciones frescas de los compuestos del Ejemplo 2 y el Ejemplo 5 en la Formulación 2B: 25% de PEG400 / 5% de Vit ETPGS/1% de SLS/69% de agua con 0,5% de Methocel) para dosificación oral. En el ensayo de 1 hora antes de cada sesión de nicotina, las dosis del compuesto del Ejemplo 2 se administraron en un diseño de reequilibrio (counterbalancing). Cada rata recibió todas las dosis de fármaco y vehículo en un orden asignado al azar. La administración oral de fármacos se realizó dos veces por semana. El Compuesto del Ejemplo 2 a 10, 30 y 60 mg/kg redujo significativamente el número de infusiones de nicotina en comparación con el tratamiento con vehículo (26%, 28% y 31% de inhibición, respectivamente). Las dosis de 1 y 5 mg/kg no tuvieron efecto (**Figura 5**).

El compuesto del Ejemplo 5 se analizó en un estudio utilizando 4 grupos independientes. Cada grupo recibió o bien vehículo oral o 1 de las 3 dosis de compuesto del Ejemplo 5 (5, 10 o 30 mg-eq/kg). Los 2 dosis más altas de compuesto del Ejemplo 5 (10 y 30 mg-eq/kg) redujeron significativamente el número de infusiones de nicotina en comparación con el tratamiento con vehículo (51% y 68% de inhibición, respectivamente). La dosis de 5 mg/kg fue inefectiva.

Tratamiento crónico

Al finalizar estudio de tratamiento agudo con el compuesto del Ejemplo 5, se usaron los mismos animales para estudiar el efecto de la administración oral crónica durante 7 días del compuesto del Ejemplo 5 en el modelo de autoadministración de nicotina. Las ratas fueron tratadas oralmente con el compuesto del Ejemplo 5 (5, 10 o 30 mg-eq/kg) o vehículo 1 hora antes de la sesión de autoadministración de nicotina durante 7 días consecutivos. El compuesto del Ejemplo 5 a 10 y 30 mg-eq/kg redujo significativamente el número de infusiones de nicotina en comparación con el tratamiento con vehículo durante los 7 días de la administración crónica por vía oral (48% y 62% de inhibición, respectivamente). De forma similar al tratamiento agudo, la dosis de 5 mg-eq/kg fue inefectiva (**Figura 7**). No hubo desarrollo de tolerancia al efecto terapéutico durante el curso del estudio (datos no mostrados). Los animales en los estudios de autoadministración de nicotina tenían que cumplir criterios predefinidos (por ejemplo, cepa de ratas, número mínimo de infusiones de nicotina, línea base de autoadministración de nicotina consistente a lo largo del estudio, catéteres iv permeables, etc) para ser incluidos en el análisis.

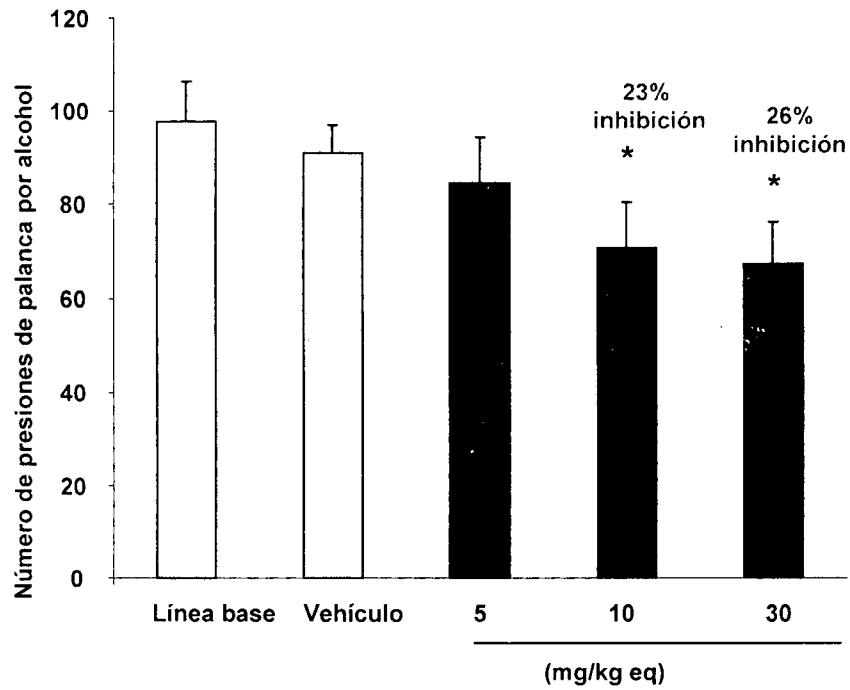
Figura 1:

Compuesto oral del Ejemplo 5 redujo significativamente la autoadministración de

1 hr pre-tratamiento oral

Vehículo: Formulación 2B-4 ml/kg

n=17, *p<0,05 vs Vehículo



alcohol

Figura 2
Diseño del estudio de reinstalación de señales de cocaína

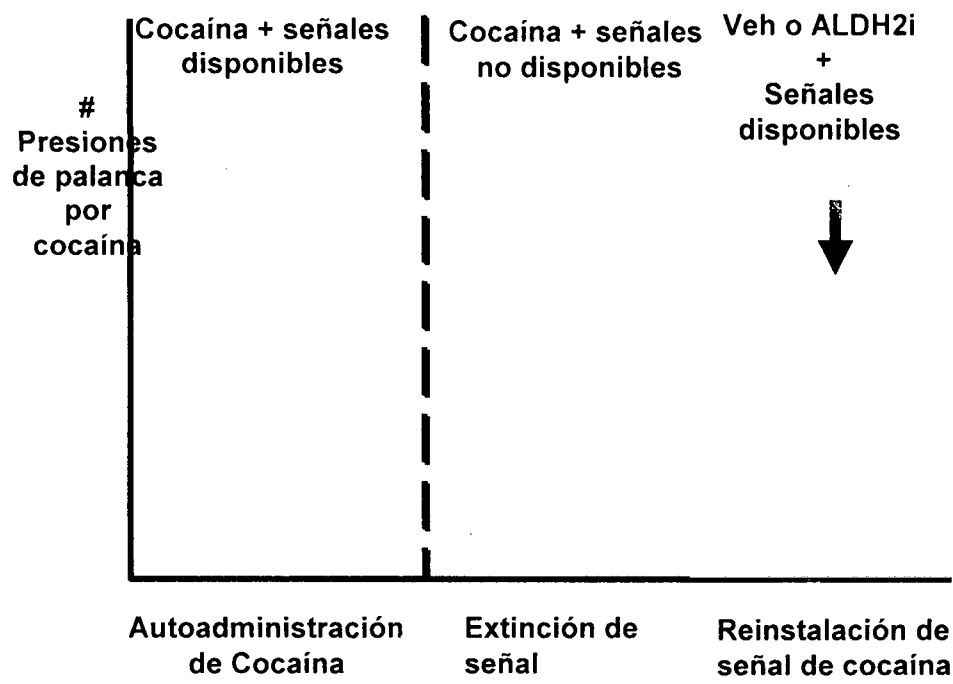


Figura 3
Compuesto oral del Ejemplo 2 inhibió significativamente la reinstalación de la señal de cocaína

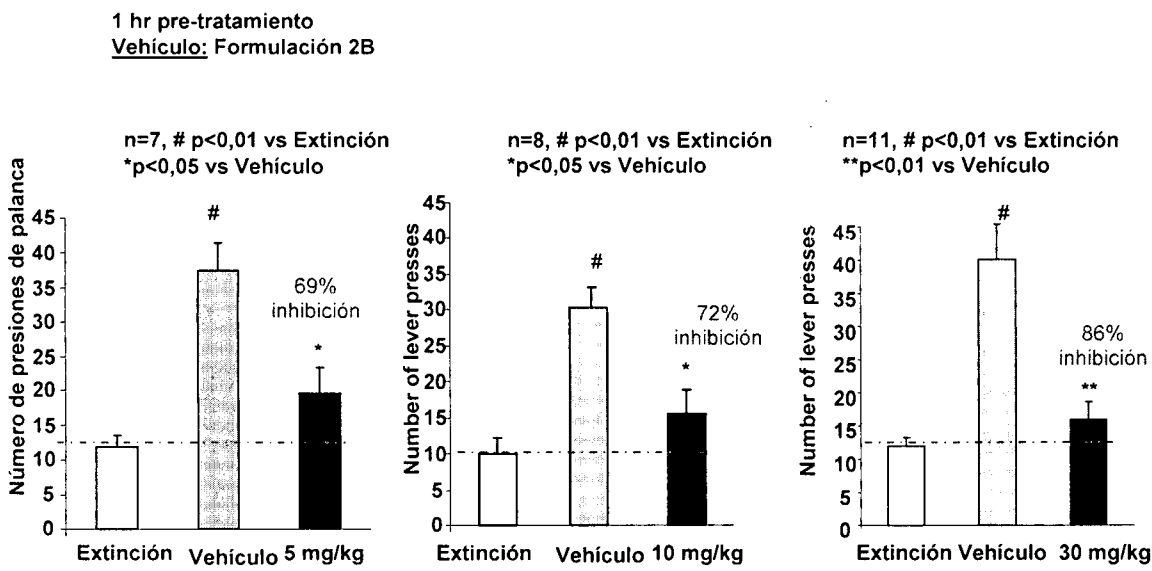


Figura 4
Compuesto oral del Ejemplo 5 inhibió significativamente la reinstalación de la señal de cocaína

1 hr pre-tratamiento
Vehículo: Formulación 2B

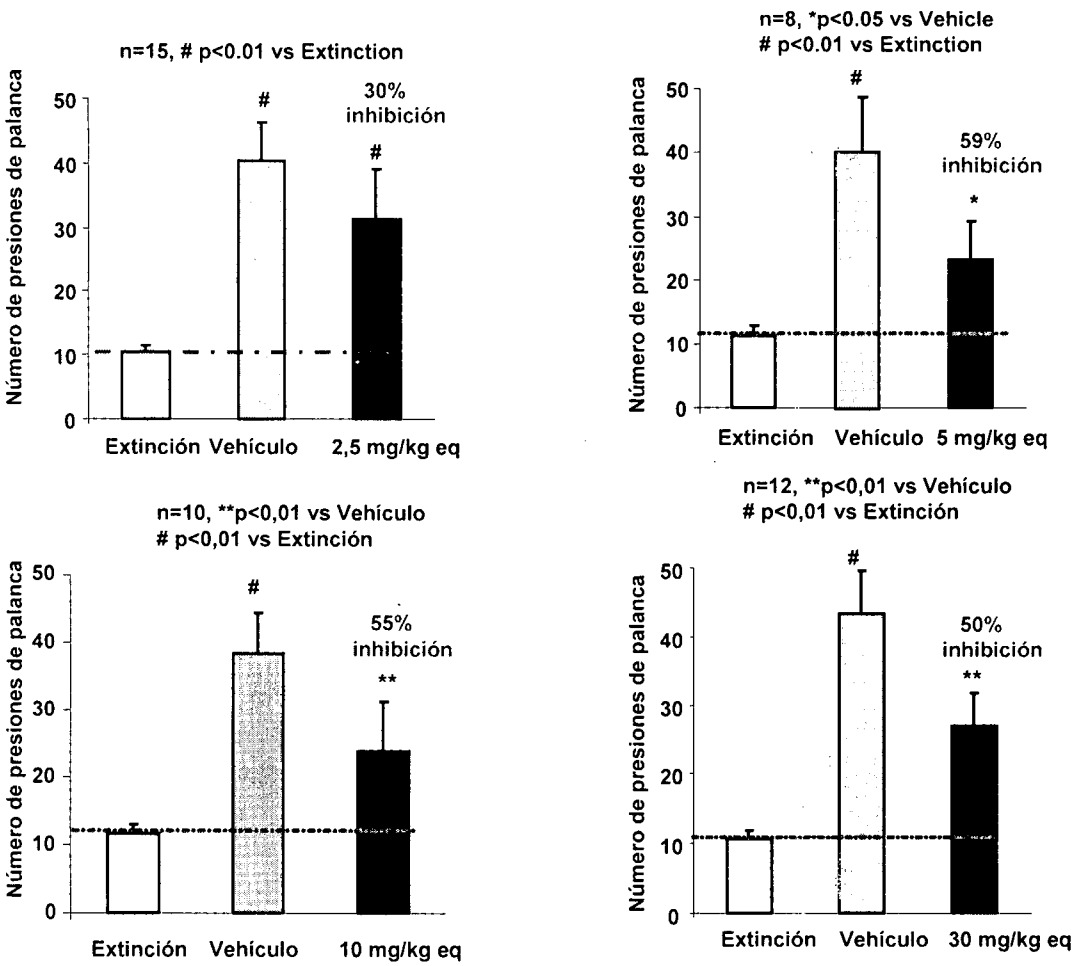


Figura 5

Compuesto oral del Ejemplo 2 redujo significativamente la autoadministración de nicotina

1 hr pre-tratamiento oral

Vehículo: Formulación 2B - 4

ml/kg

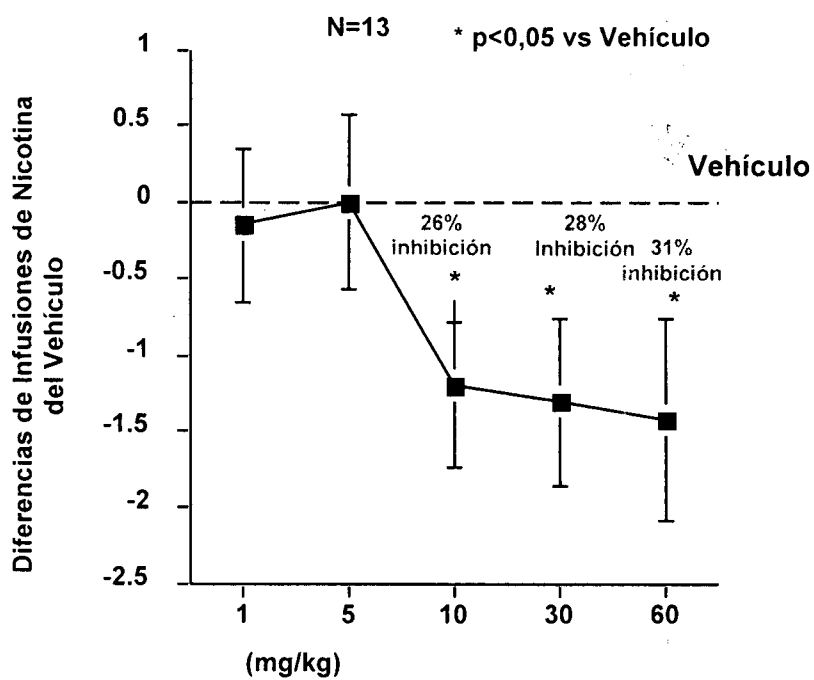


Figura 6

Compuesto oral agudo del Ejemplo 5 redujo significativamente la autoadministración de nicotina

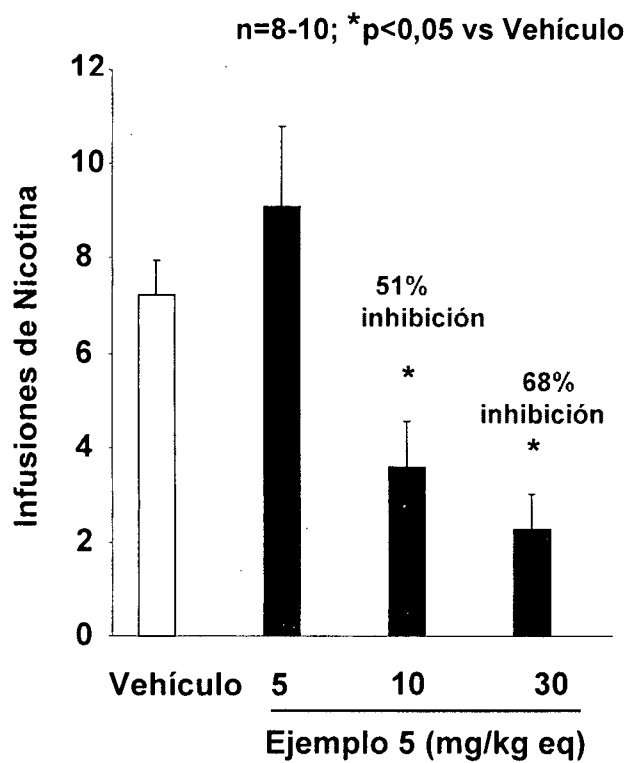
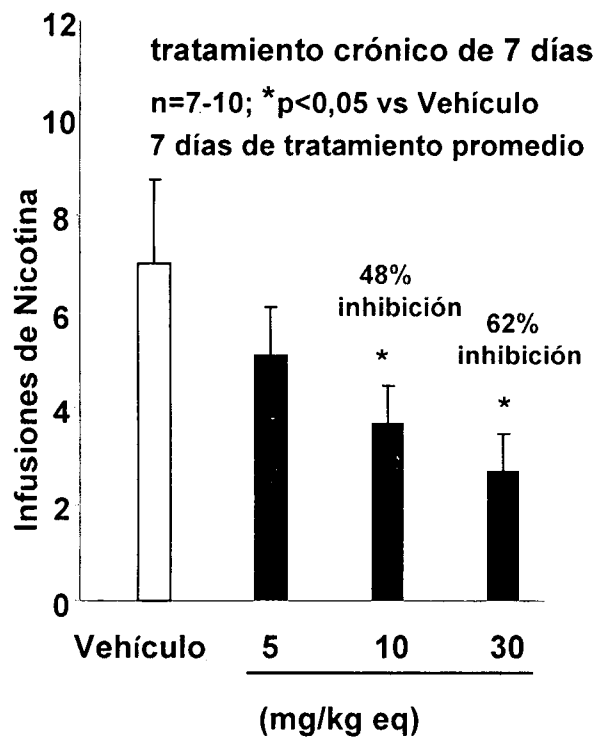


Figura 7

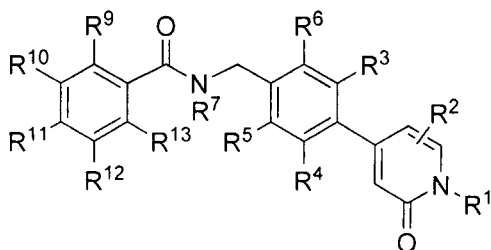
Compuesto oral crónico del Ejemplo 5 redujo significativamente la autoadministración de nicotina



REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

en donde:

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, $-C(O)R^{22}$, ó $-SO_2R^{23}$;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, o halo;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, $-OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, alquilo opcionalmente sustituido, alquilenio opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, acilo, acilamino, $-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)$, ciano, halo, $-SO_2NR^{24}R^{25}$; ó $-NR^{24}R^{25}$;

R^7 es hidrógeno ó alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

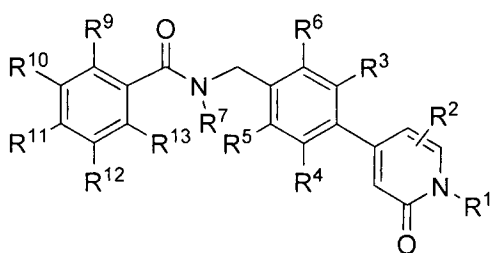
cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; ó R^{20} y R^{21} se pueden combinar para representar un solo catión divalente Zn^{2+} , Ca^{2+} , ó Mg^{2+} .

cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido ó $-NR^{24}R^{25}$; y

cada uno de R^{24} y R^{25} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} o cuando se combinan juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo; ó

una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o un tautómero del mismo.

2. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde:

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, ó halo;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, $-OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$, alquilo opcionalmente sustituido, alquileo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, acilo, acilamino, $-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)-O-(\text{alquilo } C_1 \text{ a } C_6)$, ciano, halo, $-SO_2NR^{24}R^{25}$; ó $-NR^{24}R^{25}$;

R^7 es hidrógeno ó alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

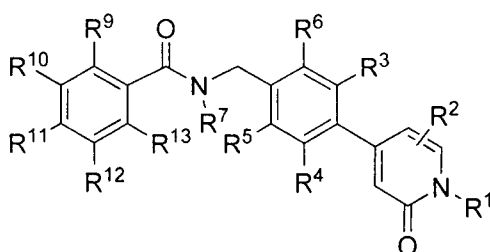
cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; ó R^{20} y R^{21} se pueden combinar para representar un solo catión divalente Zn^{2+} , Ca^{2+} , o Mg^{2+} .

cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido ó $-NR^{24}R^{25}$; y

cada uno de R^{24} y R^{25} se selecciona independientemente de hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ó cuando se combinan juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo; ó

una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o un tautómero del mismo.

3. Un compuesto de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

en donde:

R^1 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, $-CH_2OR^{22}$, $-CH_2OP(O)(OR^{20})(OR^{21})$;

R^2 es hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , ó halo;

cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, ó $-CH_2OR^{22}$;

R^7 es hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , hidrógeno, ó alquilo C_{1-6} ;

cada R^{22} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o bencilo; ó

una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, o un tautómero del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 es C_{1-6} alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 es metilo.

7. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 es $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$; y cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na^+ , Li^+ , K^+ , o hidrógeno.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o halo.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde R^2 es metilo, fluoro o cloro.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde cada uno de R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o halo.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde uno de R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 es metilo o fluoro.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde R^7 es hidrógeno o metilo.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde al menos uno de R^9 y R^{13} no es hidrógeno.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde al menos uno de R^9 y R^{13} es halo o alquilo C_{1-6} .
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde cada uno de R^9 y R^{13} es independientemente cloro o metilo.
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde cada uno de R^{10} y R^{12} es independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, o metilo.
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde R^{10} , R^{11} and R^{12} son cada uno hidrógeno.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde R^{11} es $-\text{O}-(\text{alquilo}-\text{C}_1 \text{ a } \text{C}_6)-\text{O}-(\text{alquilo}-\text{C}_1 \text{ a } \text{C}_6)$.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2, en donde R^{11} es -
OCH₂CH₂OCH₃.

20. El compuesto de la reivindicación 2, en donde:

R^1 es hidrógeno, metilo, o -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹);

R^2 es hidrógeno, metilo, o fluoro;

cada uno de R^3 o R^4 es independientemente hidrógeno o metilo;

cada uno de R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o fluoro;

R^7 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, cloro, fluoro, o metilo;

R^{10} es hidrógeno o fluoro;

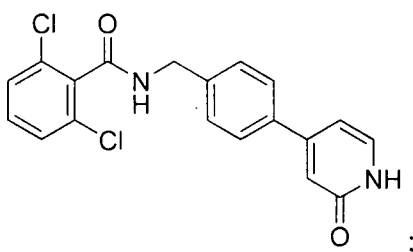
R^{11} es hidrógeno o -OCH₂CH₂OCH₃;

R^{12} es hidrógeno o fluoro;

R^{13} es hidrógeno, cloro, fluoro, o metilo; y

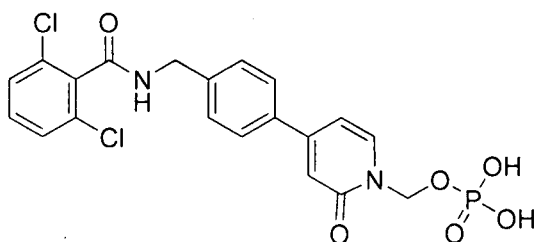
cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente Na⁺, Li⁺, K⁺, o hidrógeno.

21. El compuesto de la reivindicación 2, en donde la estructura es:

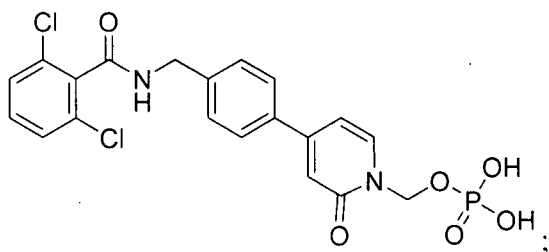


o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

22. El compuesto de la reivindicación 2, en donde la estructura es:



23. El compuesto de la reivindicación 2, en donde la estructura es:



o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

- 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) bencil)benzamida;
- 2,6-dicloro-*N*-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida;
- 2-cloro-3-fluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida;
- 2-cloro-6-metil-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida;
- 2,6-dimetil-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida;
- 2,6-dicloro-*N*-[4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida;
- 2-cloro-3,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida;
- 2,6-dicloro-*N*-(3-metilo-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida);
- 2,6-dicloro-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida;
- 2,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida;
- 2-cloro-6-fluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida;
- 2,6-dicloro-*N*-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida;
- 2,6-dicloro-*N*-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida; y
- mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H -piridin-1-ilmetil) éster de ácido fosfórico;
- 2,6-dimetil-*N*-(4-(2-oxopiperidin-4-il)bencil)benzamida; o
- una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero individual, mezcla de estereoisómeros, o tautómero del mismo.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 24 y un portador farmacéuticamente aceptable.

26. Un método para tratar la dependencia química a un agente productor de dopamina, que comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 24 a un mamífero en necesidad del mismo.

27. El método de la reivindicación 26, en donde el agente productor de dopamina se selecciona de entre el grupo que consiste en cocaína, opiáceos, anfetaminas, nicotina y alcohol.

28. Un método para disminuir el consumo de alcohol en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un mamífero que lo necesite.

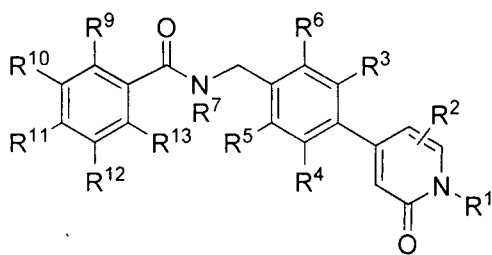
29. Un método para tratar la obesidad en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo a un mamífero que lo necesite.

30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 24 para uso en terapia.

31. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 24, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la adicción a agentes productores de dopamina.

RESUMEN

Se divulgan nuevos compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I):

**Fórmula (I)**

los cuales son útiles para tratar la dependencia de sustancias de adicción en mamíferos, por ejemplo la adicción a un agente productor de dopamina tal como cocaína, morfina, anfetaminas, nicotina, y/o alcohol. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y métodos de uso de los compuestos de Fórmula (I) en el tratamiento de la adicción a un agente productor de dopamina.



COLOMBIA
Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

GILEAD SCIENCES, INC.

GILEAD SCIENCES, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América.

and in present execution of its business activity, domiciled at 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404, United States of America.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at FOSTER CITY, CALIFORNIA, USA

a los días de

on this 17th day of JULY of 2013

J. Elin Hartrum
Associate General Counsel, IP



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

NOVEMBER 19, 2013

PTAS

GILEAD SCIENCES, INC.
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404

502573493

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 11/18/2013

REEL/FRAME: 031625/0015
NUMBER OF PAGES: 6

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 867.PF

ASSIGNOR:
CANNIZZARO, CARINA E.

DOC DATE: 11/16/2013

ASSIGNOR:
GRAUPE, MICHAEL

DOC DATE: 11/14/2013

ASSIGNOR:
GUERRERO, JUAN A.

DOC DATE: 11/14/2013

ASSIGNOR:
LU, YAFAN

DOC DATE: 11/14/2013

ASSIGNOR:
STRICKLEY, ROBERT G.

DOC DATE: 11/18/2013

ASSIGNOR:
VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR

DOC DATE: 11/14/2013

ASSIGNOR:
ZABLOCKI, JEFF

DOC DATE: 11/18/2013

031625/0015 PAGE 2

ASSIGNEE:
GILEAD SCIENCES, INC.
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CALIFORNIA 94404

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US2012044809
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT BY INVENTORS

THIS ASSIGNMENT, made by Carina E. Cannizzaro; Michael Graupe; Juan A. Guerrero; Yafan Lu; Robert G. Strickley; Chandrasekar Venkataramani; and Jeff Zablocki (hereinafter referred to as Assignors), who reside at or have a mailing address at c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 respectively;

WHEREAS, Assignors have invented certain new and useful improvements in COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF ADDICTION, set forth in a Patent application for Letters Patent of the United States, for which Assignors have filed an application for patent under the Patent Cooperation Treaty (PCT) concurrently herewith. Where this Assignment is not filed concurrently with the application, the following identifying information may be added after execution:

PCT Serial No.: PCT/US2012/044809 Filing Date: June 29, 2012

WHEREAS, Gilead Sciences, Inc., a Corporation organized under and pursuant to the laws of Delaware having its principal place of business at 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404 (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said inventions and said Application for Letters Patent of the United States, and in and to any Letters Patent of the United States to be obtained therefore and thereon.

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that for good and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do sell, assign, transfer and set over, unto Assignee, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in and to the above-mentioned inventions and applications for Letters Patent, and in and to any and all direct and indirect provisionals, national stage applications, divisions, continuations, continuations-in-part, substitutions, and reissues of said application, and any and all Letters Patent in the United States and all foreign countries which may be granted therefore and thereon, and reissues, reexaminations and extensions of said Letters Patent, and all rights

under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and enjoyed by Assignee, for its own use and benefit and the use and benefit of its successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which Letters Patent may be granted and/or extended, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors, had this sale and assignment not been made.

AND for the same consideration, Assignors hereby represent and warrant to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, except for any rights, titles and/or interests that have arisen to Assignee under law or that have already been transferred to Assignee, Assignors are the sole and lawful owners of the entire right, title and interest in and to the said inventions and application for Letters Patent above-mentioned, and that the same are unencumbered and that Assignors have good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner herein set forth.

AND for the same consideration, Assignors hereby covenant and agree to and with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that Assignors will sign all papers and documents, take all lawful oaths and do all acts necessary or required to be done for the procurement, maintenance, enforcement and defense of any Letters Patent and applications for Letters Patent for said inventions, without charge to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, whenever counsel of Assignee, or counsel of its successors, legal representatives and assigns, shall advise: that any proceeding in connection with said inventions, or said Patent application for Letters Patent, or any proceeding in connection with any Letters Patent or applications for Letters Patent for said inventions including but not limited to interference proceedings, is lawful and desirable; or, that any division, continuation or continuation-in-part of any application for Letters Patent, or any reissue, reexamination or extension of any Letters Patent, to be obtained thereon, is lawful and desirable.

AND Assignors acknowledge an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.

I hereby grant Assignee, the power to insert on this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark office for recordation of this document, including the power to insert on this assignment the application number and filing date of said application when known.

Date: _____ Signature: _____
Carina E. Cannizzaro

Date: 11-14-2013 Signature: Michael Graupe
Michael Graupe

Date: 11-14-2013 Signature: Juan A. Guerrero
Juan A. Guerrero

Date: 11-14-2013 Signature: Yafan Lu
Yafan Lu

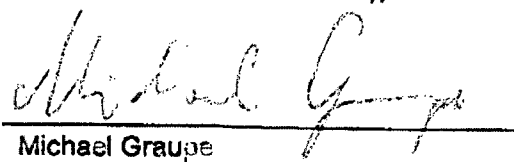
Date: Nov 18, 2013 Signature: Robert G. Strickley
Robert G. Strickley

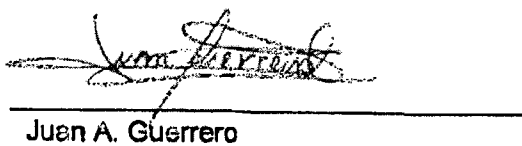
Date: 11-14-2013 Signature: Chandrasekar Venkataramani
Chandrasekar Venkataramani

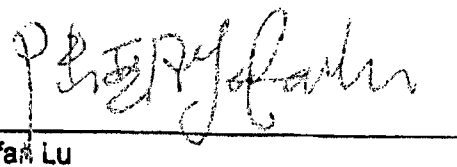
Date: 11-18-2013 Signature: Jeff Zablocki
Jeff Zablocki

I hereby grant Assignee, the power to insert on this assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark office for recordation of this document, including the power to insert on this assignment the application number and filing date of said application when known.

Date: 11-16-2013 Signature: 
Carina E. Cannizzaro

Date: 11-14-2013 Signature: 
Michael Graupe

Date: 11-14-2013 Signature: 
Juan A. Guerrero

Date: 11-14-2013 Signature: 
Yafan Lu

Date: _____ Signature: _____
Robert G. Strickley

Date: 11-14-2013 Signature: 
Chandrasekar Venkataramani

Date: _____ Signature: _____
Jeff Zablocki

PCT

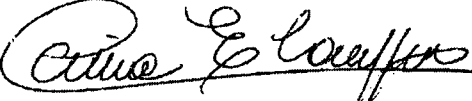
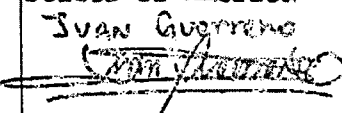
Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to the international application No. PCT/US2012/044809 GILEAD SCIENCES, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from GILEAD SCIENCES, INC. to CANNIZZARO, Carina E., dated 16 November 2013 (16.11.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from GRAUPE, Michael to GILEAD SCIENCES, INC., dated 14 November 2013 (14.11.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from GUERRERO, Juan A. to GILEAD SCIENCES, INC., dated 14 November 2013 (14.11.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from LU, Yafan to GILEAD SCIENCES, INC., dated 14 November 2013 (14.11.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from STRICKLEY, Robert G. to GILEAD SCIENCES, INC., dated 18 November 2013 (18.11.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from VENKATARAMANI, Chandrasekar to GILEAD SCIENCES, INC., dated 14 November 2013 (14.11.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from ZABLOCKI, Jeff to GILEAD SCIENCES, INC., dated 18 November 2013 (18.11.2013)

PCT

7/8

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-2	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application. This declaration is directed to international application No. PCT/US2012/044809. I hereby declare that the above-identified international application was made or authorized to be made by me. I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.
VIII-4-2-1-1	Name (LAST, First)	CANNIZZARO, Carina E.
VIII-4-2-1-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-1-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-1-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-2-1-5	Date: 11-16-2012	
VIII-4-2-2-1	Name (LAST, First)	GRAUPE, Michael
VIII-4-2-2-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-2-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-2-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-2-2-5	Date: 11-14-2013	
VIII-4-2-3-1	Name (LAST, First)	GUERRERO, Juan A.
VIII-4-2-3-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-3-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-3-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-2-3-5	Date: 11-14-2013	

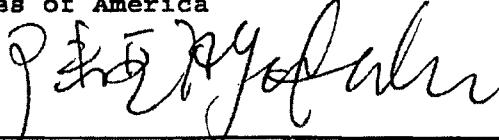
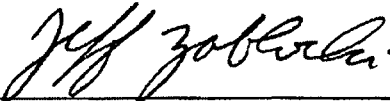
PCT

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-2	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application. This declaration is directed to international application No. PCT/US2012/044809. I hereby declare that the above-identified international application was made or authorized to be made by me. I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.
VIII-4-2-1-1	Name (LAST, First)	CANNIZZARO, Carina E.
VIII-4-2-1-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-1-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-1-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-2-1-5	Date:	
VIII-4-2-2-1	Name (LAST, First)	GRAUPE, Michael
VIII-4-2-2-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-2-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-2-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	<i>Michael Graupe</i>
VIII-4-2-2-5	Date: 11-14-2013	
VIII-4-2-3-1	Name (LAST, First)	GUERRERO, Juan A.
VIII-4-2-3-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-3-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-3-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	<i>Juan Guerrero</i>
VIII-4-2-3-5	Date: 11-14-2013	

PCT

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-2-4-1	Name (LAST, First)	LU, Yafan
VIII-4-2-4-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-4-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-4-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-2-4-5	Date: 11-14-2013	
VIII-4-2-5-1	Name (LAST, First)	STRICKLEY, Robert G.
VIII-4-2-5-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-5-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-5-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-2-5-5	Date: Nov 18, 2013	
VIII-4-2-6-1	Name (LAST, First)	VENKATARAMANI, Chandrasekar
VIII-4-2-6-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-6-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-6-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-2-6-5	Date: 11-14-2013	
VIII-4-2-7-1	Name (LAST, First)	ZABLOCKI, Jeff
VIII-4-2-7-2	Residence: (city and either US state, if applicable, or country)	Foster City, California
VIII-4-2-7-3	Mailing Address:	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 United States of America
VIII-4-2-7-4	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-2-7-5	Date: 11-18-2013	

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento expedido en Estados Unidos de América (Washington D.C.) correspondiente a un documento de cesión otorgado a favor de la **GILEAD SCIENCES INC.**, domiciliada en Foster City, California, Estados Unidos de América.

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Noviembre 19 de 2013

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404

502573493

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos
Notificación de Registro de Documento de Cesión

El documento anexo ha sido registrado por la División de Cesiones de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos. Una copia completa en microfilm está disponible en el cuarto de búsqueda de cesiones en el número de rollo y marco indicados abajo.

Por favor revise toda la información contenida en esta notificación. La información contenida en esta notificación de registro refleja los datos presentes en el sistema de cesiones de patentes y marcas. En caso de que usted encuentre algún error o tenga preguntas relacionadas con esta notificación, usted puede contactar al empleado cuyo nombre aparece en esta notificación al 571-272-3350. Por favor envíe la solicitud de corrección a: Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos,

Sucursal de Servicios de Cesiones, P. O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313.

Fecha de registro: 11/18/2013

Rollo/Marco: 031625/0015

Número de páginas: 6

Expediente: Cesión del interés del cedente (ver documento para detalles).

Número de archivo: 867.PF

Cedente:

Cannizzaro, Carina E.

Fecha del documento: 11/16/2013

Cedente:

Graupe, Michael

Fecha del documento: 11/14/2013

Cedente:

Guerrero, Juan A.

Fecha del documento: 11/14/2013

Cedente:

Lu, Yafan

Fecha del documento: 11/14/2013

Cedente:

Strickley, Robert G.

Fecha del documento: 11/18/2013

Cedente:

Venkataramani, Chandrasekar

Fecha del documento: 11/14/2013

Cedente:

Zablocki, Jeff

Fecha del documento: 11/18/2013

031625/0015 Página 2

Cesionario:

Gilead Sciences, Inc.

333 Lakeside Drive

Foster City, California 94404

Número de la solicitud:

Fecha de presentación:

Número de patente:

Fecha de expedición:

Número de PCT: US2012044809

Título:

Sucursal de Registros de Cesiones

División de Registros Públicos

CESIÓN POR PARTE DE LOS INVENTORES

ESTA CESIÓN, hecha por Carina E. Cannizzaro; Michael Graupe; Juan A. Guerrero; Yafan Lu; Robert G. Strickley; Chandrasekar Venkataramani; y Jeff Zablocki (de ahora en adelante denominados los Cedentes), quienes residen en o tienen dirección de correspondencia en Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, respectivamente;

CONSIDERANDO, que los Cedentes han inventados ciertas nuevas y útiles mejoras en COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN, establecida en una solicitud de patente para Título de Patente en los Estados Unidos, para la cual los Cedentes han presentado una solicitud de patente bajo el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) al mismo

tiempo de la presente. Cuando esta cesión no sea presentada de manera simultánea con la solicitud, la siguiente información de identificación puede ser añadida después de la ejecución:

Solicitud con número de serie PCT/US2012/044809

Fecha de presentación: 29 de junio de 2012

CONSIDERANDO QUE, Gilead Sciences, Inc., una sociedad constituida bajo y de conformidad con las leyes de Delaware con su domicilio principal de negocios en 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, (de ahora en adelante denominada Cesionario), desea adquirir la totalidad del derecho, título e interés en y sobre dichas invenciones y dicha Solicitud para Título de Patente, y en y sobre dichos Títulos de Patente de los Estados Unidos que sean obtenidos para las mismas y en relación con las mismas.

AHORA, POR LO TANTO, a todos aquellos a quien pueda interesa, que sea conocido por una contraprestación onerosa, el recibo de la cual es reconocido por medio del presente, los Cedentes han vendido, cedido, transferido y traspasado, y por medio del presente venden, ceden, transfieren y traspasan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y asignatarios, la totalidad del derecho, título e interés en y sobre las invenciones y las solicitud de Título de Patente mencionadas, y en y sobre cualquiera y todas las solicitudes provisionales, de fase nacional, divisiones, continuaciones, continuaciones en parte, sustituciones, y reexpediciones de dicha solicitud directas o indirectas, y cualquiera y todos los Títulos de Patente en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros que puedan ser otorgados para las mismas y en relación con las mismas, y las reexpediciones, reexaminaciones y prórrogas de dichos Títulos de Patente, y todos los derechos bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, los mismos a ser tenidos y disfrutados por el Cesionario, para su propio uso y beneficio y el uso y beneficio de sus sucesores, representantes legales y asignatarios, hasta el final del término o términos para los cuales los Títulos de Patente puedan ser otorgado y/o prorrogados, tan amplia y cabalmente como los mismos hubieran sido

tenidos y disfrutado por los Cedentes, en caso de que esta venta y cesión no se hubieran realizado.

Y, por la misma contraprestación, los Cedentes por medio del presente declaran y garantizan al Cesionario, sus sucesores, representantes legales y asignatarios que, al momento de la ejecución y entrega del presente, excepto por cualquier derecho, título y/o interés que haya surgido para el Cesionario bajo la ley o que ya hayan sido transferidos al Cesionario, los Cedentes son los únicos y legítimos propietarios de la totalidad del derecho, título e interés en y sobre dichas invenciones y solicitud para los mencionados Títulos de Patente y que los mismos no se encuentran gravados y que los Cedentes tienen la totalidad del derecho y la autoridad legal para vender y traspasar los mismos en la manera en que ha sido establecido en el presente.

Y por la misma contraprestación, los Cedentes por medio del presente se comprometen y acurdan hacia y para con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y asignatarios, que los Cedentes formarán todos los papeles y documentos, que tomarán todos los juramentos legales y harán todos los actos necesarios o requeridos para la obtención, mantenimiento, ejecución y defensa de cualquier Título de Patente y las solicitudes para Título de Patente para dichas invenciones, sin cargo para el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y asignatarios, cuando el abogado del Cesionario, o el abogado de sus sucesores, representantes legales y asignatarios lo aconsejen; que cualquier procedimiento en conexión con dichas invenciones, o dicha solicitud de Patente para Título de Patente, o cualquier procedimiento en conexión con cualquier título de patente o solicitudes para Título de Patente para dichas invenciones incluyendo pero no limitado a procedimientos de interferencia, es legal y deseable; o que cualquier división, continuación o continuación en parte de cualquier solicitud para Título de Patente o cualquier reexpedición, reexaminación o prórroga de cualquier Título de Patente a ser obtenido para las misma, es legal y deseable.

Y los Cedentes reconocen una obligación de cesión de esta invención para el cesionario al momento en que se hizo la invención.

Y por medio del presente le otorgan al Cesionario el poder de insertar en esta cesión cualquier identificación adicional que sea necesaria o deseable con el fin de cumplir con las reglas de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la inscripción de este documento, incluyendo el poder de insertar en esta cesión el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando sean conocidos.

Fecha: 11-16-2013

Firmado por Carina E. Cannizzaro

Fecha: 11-14-2013

Firmado por Michael Graupe

Fecha: 11-14-2013

Firmado por Juan A. Guerrero

Fecha: 11-14-2013

Firmado por Yafan Lu

Fecha: 11-18-2013

Firmado por Robert G. Strickley

Fecha: 11-14-2013

Firmado por Chandrasekar Venkataramani

Fecha: 11-18-2013

Firmado por Jeff Zablocki

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number
WO 2013/006400 A1

(43) International Publication Date
10 January 2013 (10.01.2013)

(51) International Patent Classification:

C07D 213/64 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/044809

(22) International Filing Date:

29 June 2012 (29.06.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/503,923 1 July 2011 (01.07.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): GILEAD SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CANNIZZARO, Carina, E. [US/US]; c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Dr., Foster City, CA 94404 (US). GRAUPE, Michael [AT/US]; c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Dr., Foster City, CA 94404 (US). GUERRERO, Juan, A. [US/US]; c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Dr., Foster City, CA 94404 (US). LU, Yafan [US/US]; c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Dr., Foster City, CA 94404 (US). STRICKLEY, Robert, G. [US/US]; c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Dr., Foster City, CA 94404 (US). VENKATARAMANI, Chandrasekar [IN/US]; c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Dr., Foster

City, CA 94404 (US). ZABLOCKI, Jeff [US/US]; c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Dr., Foster City, CA 94404 (US).

(74) Agents: GINAH, Francis, O. et al.; Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

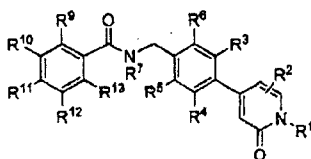
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF ADDICTION



(I)

(57) Abstract: Disclosed are novel compounds having the structure of Formula (I) : which are useful for treating mammals for dependence upon substances of addiction, for example addiction to a dopamine-producing agent such as cocaine, morphine, amphetamines, nicotine, and/or alcohol. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and methods of using the compounds of Formula (I) in the treatment of addiction to a dopamine-producing agent.

WO 2013/006400 A1

117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 126442

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2013 - 11:10:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596564636	06/12/2013	15.750.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

*****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-295408- -00000-0000

Fecha: 2013-12-18 15:15:00
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 119

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

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

, Diciembre 9 de 2013 - 11:10:51

118

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 130517

Bogotá D.C., Diciembre 17 de 2013 - 14:35:50

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	130513	17/12/2013		916.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
21 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	630.000.00
				\$630.000.00

SON: **SEISCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-295408- -00000-0000

Fecha: 2013-12-18 15:15:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

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

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

Diciembre 17 de 2013 - 14:35:51



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-295408- -00000-0000

Fecha: 2013-12-18 15:15:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

815-600