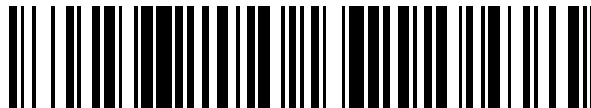


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 716**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012** **E 15184883 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** **EP 2993170**

54 Título: **Derivados de N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida como inhibidores ALDH-2 para el tratamiento de la adicción**

30 Prioridad:

01.07.2011 US 201161503923 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.02.2018

73 Titular/es:

AMYGDALA NEUROSCIENCES, INC. (100.0%)
509 Hale Street
Palo Alto, CA 94301, US

72 Inventor/es:

CANNIZZARO, CARINA E.;
GRAUPE, MICHAEL;
GUERRERO, JUAN, A.;
LU, YAFAN;
STICKLEY, ROBERT, G.;
VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR y
ZABLOCKI, JEFF

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 656 716 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida como inhibidores ALDH-2 para el tratamiento de la adicción

5

Campo

La presente divulgación se refiere a nuevos inhibidores de la deshidrogenasa de aldehído mitocondrial humana (ALDH-2) y a su uso en el tratamiento de mamíferos por su dependencia a drogas de adicción, tales como una adicción a los agentes productores de dopamina como la cocaína, los opiáceos, las anfetaminas, la nicotina y el alcohol. La divulgación se refiere adicionalmente al uso de dichos compuestos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10

Antecedentes

15

Hoy en día la dependencia de drogas de adicción provoca unos importantes problemas de salud en todo el mundo. Por ejemplo, el abuso del alcohol y la dependencia del alcohol pueden provocar enfermedades hepáticas, pancreáticas y renales, enfermedades cardíacas, incluyendo cardiomiopatía dilatada, polineuropatía, hemorragia interna, degeneración cerebral, envenenamiento por alcohol, aumento en la incidencia de muchos tipos de cáncer, insomnio, depresión, ansiedad e incluso suicidio. Un consumo intenso de alcohol por parte de una madre embarazada también puede dar lugar al síndrome de alcoholismo fetal, que es una afección incurable. Además, el abuso del alcohol y la dependencia del alcohol son los factores más importantes que contribuyen a las lesiones en la cabeza, los accidentes con vehículos a motor, la violencia y las agresiones y otros problemas neurológicos y médicos.

20

25

El National Institute on Drug Abuse estima que la adicción a la nicotina mata aproximadamente a 500.000 americanos cada año. Este total representa aproximadamente 1 de cada 6 de todas las muertes de EE. UU. provocadas por cualquier causa, y es más del total de las muertes provocadas por el uso de alcohol, de cocaína, de heroína, por suicidio, por accidentes de automóvil, por fuego y por SIDA combinadas. El consumo de cigarrillos es el método más popular de uso de la nicotina, pero también existen productos de tabaco sin humo tales como el tabaco de esnifar y de mascar.

30

La adicción a la nicotina está relacionada con estados patológicos tales como leucemia, cataratas, y neumonía; es la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes por cáncer, siendo el más importante el cáncer de pulmón. Además del cáncer, el consumo de cigarrillos también provoca enfermedades pulmonares tales como bronquitis y enfisema; exacerba los síntomas del asma, y es la causa de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas en general. También es bien conocido que el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluyendo apoplejía, infarto de miocardio, enfermedad vascular, aneurisma, y similares.

35

Otro importante problema de salud es causado por el abuso de la cocaína. Los efectos físicos del uso de la cocaína incluyen vasoconstricción, dilatación de las pupilas y aumento de la temperatura, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Un consumidor de cocaína puede experimentar urgencias agudas cardiovasculares o cerebrovasculares, tales como un infarto de miocardio o una apoplejía, que potencialmente pueden dar como resultado una muerte súbita. Otras complicaciones asociadas con el uso de cocaína incluyen alteraciones en el ritmo cardíaco, dolor pectoral e insuficiencia respiratoria, convulsiones, cefaleas y complicaciones gastrointestinales tales como dolor abdominal y náuseas. Debido a que la cocaína tiende a reducir el apetito, muchos consumidores crónicos pueden estar malnutridos. El consumo repetido de cocaína puede dar lugar a un estado de creciente irritabilidad, inquietud y paranoia. Esto puede dar como resultado un periodo de psicosis paranoide completa, en el que el usuario pierde el contacto con la realidad y experimenta alucinaciones auditivas. Además, es bien conocido que el abuso conjunto de nicotina, cocaína y alcohol es habitual. Se ha averiguado que la combinación de cocaína y alcohol ejerce una mayor toxicidad cardiovascular en los seres humanos que cualquiera de las drogas sola.

40

45

50

Históricamente, el tratamiento de la dependencia química ha implicado ampliamente intentos de persuadir a los pacientes para que interrumpan voluntariamente el consumo de la sustancia (terapia conductual). Sin embargo, la cocaína, la morfina, las anfetaminas, la nicotina y el alcohol, y otros tipos de agentes productores de dopamina, son sustancias muy adictivas, y la dependencia de dichas drogas puede ser difícil de romper y es significativamente más lesiva que la dependencia de la mayoría de las demás sustancias adictivas. En particular, la dependencia del alcohol, de la cocaína y de la heroína son normalmente trastornos de recaída crónica.

55

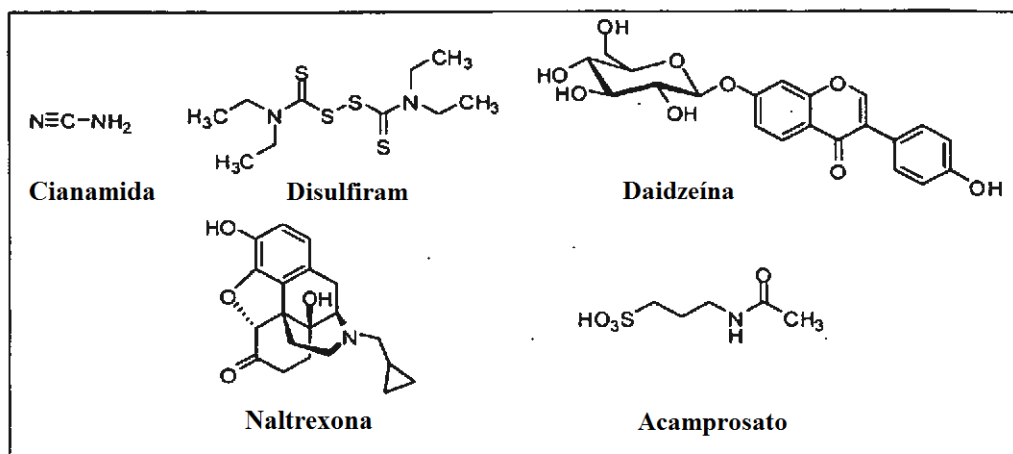
Se ha tenido un cierto éxito moderado al proporcionar tratamientos eficaces para la adicción al tabaco mediante el uso de la terapia de sustitución con nicotina, tal como el chicle de nicotina o el parche transdérmico de nicotina. Además, se han probado los fármacos antidepresivos y antihipertensores con un éxito moderado. También se han realizado intentos para tratar la adicción al tabaco persuadiendo a los pacientes para que interrumpieran voluntariamente el consumo de tabaco (terapia conductual), pero este método no ha demostrado tener mucho éxito. Por consiguiente, es claramente deseable encontrar un tratamiento para la adicción al tabaco que reduzca o prevenga el ansia por la nicotina que no implique una terapia de sustitución con nicotina o el uso de fármacos

60

65

antidepresivos y antihipertensores.

- 5 Por consiguiente, ha habido mucho interés en la comunidad científica para intentar encontrar sustancias que pudieran ser empleadas para mejorar la dependencia de los agentes adictivos. Algunos compuestos que se han empleado previamente para el tratamiento del abuso del alcohol incluyen disulfiram (Antabuse™), cianamida, naltrexona; y acamprosato.

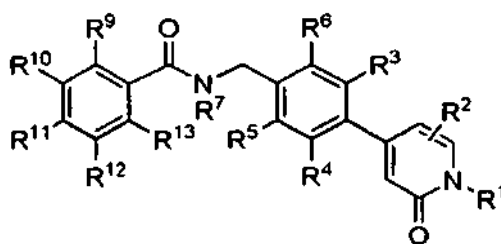


- 10 La naltrexona, un clásico antagonista opiáceo, parece actuar reduciendo el ansia por el alcohol en los pacientes con abstinencia. Sin embargo el fármaco es hepatotóxico y provoca efectos secundarios que a menudo requieren intervención médica. Se cree que el acamprosato, otro fármaco aprobado, actúa modulando los sistemas glutamatérgicos. Sólo tiene una eficacia moderada y graves efectos secundarios que incluyen diarrea, reacciones alérgicas, arritmias cardíacas y presión sanguínea baja o alta. El disulfiram, un inhibidor de la deshidrogenasa de aldehído actúa interfiriendo en la vía metabólica del alcohol. Normalmente el alcohol es metabolizado a acetaldehído, que a su vez es eliminado mediante una oxidación a ácido acético por la enzima deshidrogenasa de aldehído. El disulfiram inhibe la enzima deshidrogenasa de aldehído impidiendo así la oxidación del acetaldehído generado por el alcohol a ácido acético. Sin embargo, el consumo de alcohol durante el tratamiento con disulfiram, da lugar a la acumulación de acetaldehído, induciendo unos efectos secundarios desagradables. Debido a que el disulfiram no reduce el ansia por el alcohol, el éxito del fármaco depende en gran medida de la motivación del paciente, dado que los pacientes que quieran beber pueden simplemente interrumpir el tratamiento con el fármaco. Además, recientemente se ha propuesto que el disulfiram puede usarse para el tratamiento de la dependencia de la cocaína (por ejemplo, véase Bonet et al., *Journal of Substance Abuse Treatment*, 26 (2004), 225 - 232).
- 15
- 20
- 25 Recientemente se ha demostrado que una isoflavona conocida como daidzeína y los derivados relacionados estructuralmente de la misma son eficaces en la supresión de la ingesta de etanol. La daidzeína es el principal componente activo obtenido a partir de extractos de *Radix puerariae*, una medicina tradicional china que suprime la ingesta de etanol en hámsteres dorados de Siria. Véase Keung, W. M. y Vallee, B. L. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 90, 10008 - 10012 y Keung, W. M., Klyosov, A. A., y Vallee, B. L. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 94, 1675 - 1679, y las Patentes de EE. UU. U. 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 la daidzeína, que demostraron ser eficaces en el tratamiento de la dependencia del etanol.
- 30
- 35 Con respecto a su mecanismo de acción, se demostró que la daidzeína y sus derivados eran potentes y selectivos inhibidores de la deshidrogenasa de aldehído mitocondrial (ALDH-2), que es una enzima implicada en la principal vía enzimática responsable del metabolismo del etanol en los seres humanos. Parece preferible que los análogos de la daidzeína inhiban selectivamente la ALDH-2 con respecto a la vía de la monoaminoxidasa (MAO), ya que los análogos de la daidzeína que inhiben tanto la ALDH-2 como la MAO muestran una menor actividad antidipsotrópica. Como alternativa, el documento WO 2008/014497 divulgó nuevos derivados de isoflavona que son inhibidores selectivos de la ALDH-2 con pocos efectos sobre la vía de la MAO, y por lo tanto, son útiles para el tratamiento de la dependencia del alcohol.
- 40
- 45 En vista de los descubrimientos indicados anteriormente, ha aparecido una demanda de clases adicionales de compuestos que sean seguros y eficaces para el tratamiento de la dependencia del alcohol, pero que sean estructuralmente distintos del disulfiram, de la cianamida, de la naltrexona; del acamprosato, de la daidzeína, y de los análogos de los mismos. Idealmente, dichas clases adicionales de compuestos también serán útiles para el tratamiento de otros agentes adictivos tales como la cocaína, la heroína y la nicotina, y en particular, para mejorar la tendencia de los consumidores a recaer.

Sumario

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que los compuestos de Fórmula (II) como se describe a continuación, aunque no están estructuralmente relacionados con los compuestos conocidos para el tratamiento de los agentes adictivos, son no obstante eficaces para el tratamiento de la dependencia del alcohol según se determina a partir de estudios con modelos también descritos en el presente documento. Además, los compuestos de Fórmula (II) son eficaces en el tratamiento de otros agentes adictivos tales como la cocaína, la heroína y la nicotina. En particular, los compuestos de Fórmula (II) mejoran la tendencia de los consumidores a recaer. En ciertos aspectos, los compuestos de Fórmula (II) inhiben selectivamente la ALDH-2 con respecto a la vía de la monoaminoxidasa (MAO).

Incluidos a modo de referencia, se proporcionan los compuestos de Fórmula (I):



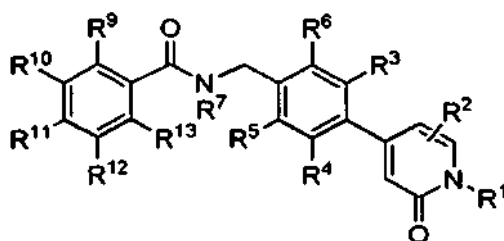
Fórmula (I)

en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹);
 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo o halo;
 cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, -OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), 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-(alquilo C₁ a C₆)-O-(alquilo C₁ a C₆), ciano, halo, -SO₂NR²⁴R²⁵, o -NR²⁴R²⁵;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
 cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente Na⁺, Li⁺, K⁺, hidrógeno, alquilo C₁₋₆; o R²⁰ y R²¹ pueden combinarse para representar un único catión divalente de Zn²⁺, Ca²⁺ o Mg²⁺.
 cada uno de R²⁴ y R²⁵ se elige independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o cuando se combinan junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo; o

una sal, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona a modo de referencia un compuesto de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), -C(O)R²², o -SO₂R²³;
 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo o halo;
 cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, -OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), 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-(alquilo C₁ hasta C₆)-O-(alquilo C₁ hasta C₆), ciano, halo, -SO₂NR²⁴R²⁵, o -NR²⁴R²⁵;

5 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente Na⁺, Li⁺, K⁺, hidrógeno, alquilo C₁₋₆; o R²⁰ y R²¹ pueden combinarse para representar un único catión divalente de Zn²⁺, Ca²⁺ o Mg²⁺.

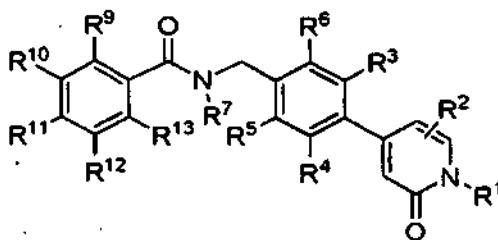
10 cada uno de R²² y R²³ es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o -NR²⁴R²⁵; y

cada uno de R²⁴ y R²⁵ se elige independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o cuando se combinan junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo; o

15 una sal, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona, a modo de referencia, un compuesto de fórmula (Ib)

20



Fórmula (Ib)

en la que:

25 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CH₂OR²², -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹);
R² es hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o halo;
cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆,
hidroxilo, o -CH₂OR²²;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

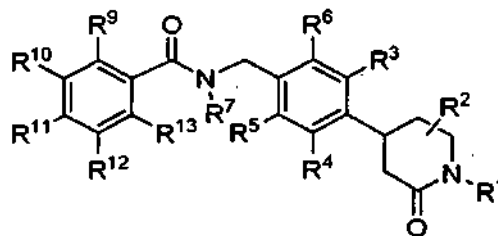
30 cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente Na⁺, Li⁺, K⁺, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

cada R²² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o bencilo; o

una sal, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

35

Se proporciona un compuesto de fórmula II



Fórmula (II)

40 en la que:

R¹ es hidrógeno, -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹) o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halo, alquilo inferior C₁₋₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

45 cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, -
OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), aminocarbonilo, acilo, acilamino, -O-(alquilo C₁ hasta
C₆)-O-(alquilo C₁ hasta C₆), ciano, halo, -SO₂NR²⁴R²⁵, -NR²⁴R²⁵, 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 o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente Na⁺, Li⁺, K⁺, hidrógeno, alquilo C₁₋₆; o R²⁰ y R²¹ pueden combinarse para representar un único catión divalente de Zn²⁺, Ca²⁺ o Mg²⁺; y

5 cada uno de R²⁴ y R²⁵ se elige independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o cuando se combinan junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo; o

una sal, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

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

15 En ciertos aspectos, se proporcionan los compuestos de Fórmula (II) para su uso en el tratamiento de la adicción a un agente productor de dopamina. El método comprende la administración a un mamífero en necesidad del mismo de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II). Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de la dependencia de la cocaína, de los opiáceos, de las anfetaminas, de la nicotina y del alcohol.

20 Los compuestos de Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a: 2,6-dimetil-N-(4-(2-oxopiperidin-4-il)encil)benzamida; o una sal, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

25 En el presente documento se describen formas de realización adicionales.

Descripción detallada

30 Antes de que se escriban las presentes composiciones y métodos, debe entenderse que la divulgación no está limitada a los compuestos, las composiciones, las metodologías, los protocolos, las líneas celulares, los ensayos y los reactivos descritos en particular, ya que éstos pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento pretende describir formas de realización en particular, y no debe entenderse que limita en modo alguno el ámbito según se establece en las reivindicaciones anexas.

35 Descripción detallada de las figuras

La Figura 1 muestra una reducción significativa ($p < 0,05$ frente a vehículo) en la autoadministración de alcohol basada en palancas de presión.

40 La Figura 2 es una representación gráfica del diseño del estudio de sustitución de la señal de cocaína.

La Figura 3 muestra una inhibición significativa de la rehabilitación a la señal de cocaína en ratas con un compuesto administrado por vía oral en comparación con el vehículo.

45 La Figura 4 muestra una inhibición significativa de la rehabilitación a la señal de cocaína en ratas con un compuesto administrado por vía oral en comparación con el vehículo.

La Figura 5 muestra una autoadministración significativamente reducida de nicotina en ratas con un compuesto administrado por vía oral en comparación con el vehículo.

50 La Figura 6 muestra una autoadministración significativamente reducida de nicotina en ratas con un compuesto administrado por vía oral en comparación con el vehículo.

La Figura 7 muestra una autoadministración significativamente reducida de nicotina en ratas con la administración crónica de dosis orales de un compuesto en comparación con el vehículo.

55

Definiciones y parámetros generales

60 Según se usa en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases pretenden tener generalmente los significados que se establecen a continuación, excepto en el grado en el que el contexto en el que se usan lo indique de otro modo.

El término "alquilo" se refiere a un monorradical de cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada que tiene entre 1 y 20 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

65

El término "alquilo sustituido" se refiere a:

1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados de entre el grupo que consiste en alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2; o

2) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1 - 10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) elegidos independientemente de entre oxígeno, azufre y NR^a, en el que R^a se elige de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2; o

3) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y que también está interrumpido por 1 - 10 átomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos) como se ha definido anteriormente.

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

El término "alquilo inferior sustituido" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene entre 1 y 5 sustituyentes (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes), según se ha definido para el alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos según se ha definido para el alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y que también está interrumpido por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos como se ha definido anteriormente.

El término "alquilenos" se refiere a un dirradical de cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada, que tiene normalmente entre 1 y 20 átomos de carbono (por ejemplo, entre 1 y 10 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 hasta 6 átomos de carbono). Este término está ejemplificado por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros del propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

El término "alquilenos inferiores" se refiere a un dirradical de cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada, que tiene normalmente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

El término "alquilenos sustituidos" se refiere a:

(1) un grupo alquilenos como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2; o

(2) un grupo alquilenos como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1 - 10 grupos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos) elegidos independientemente de entre -O-, -S-, sulfonilo, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N-, y -NR^a, en el que R^a se elige entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; o

(3) un grupo alquilenos como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se ha definido anteriormente y que también está interrumpido por 1 - 10 grupos como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de alquilenos sustituidos son clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), los isómeros del 2-carboxipropileno (-CH₂-H(CO₂H)CH₂-), etoxietileno (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), etilmetilaminoetileno (-CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂-), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi) etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-), y similares.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo están 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 están ejemplificados por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil) propilo, y similares.

El término "aralquiloxi" se refiere al grupo -O-aralquilo. "Aralquiloxi opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo opcionalmente sustituido unido covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo están ejemplificados por benciloxi, feniletiloxi, y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido, en el que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno son como se definen en el presente documento. Algunos grupos alcoxi típicos son alquil-O- e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo R-O- en el que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente. Este término está ejemplificado por grupos tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, t- butoxi, n-hexiloxi, y similares.

El término "alquiltio" se refiere al grupo R-S-, en el que R es según se ha definido para alcoxi.

El término "alqueno" se refiere a un monorradiado de un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene normalmente entre 2 y 20 átomos de carbono (más normalmente entre 2 y 10 átomos de carbono, por ejemplo, entre 2 y 6 átomos de carbono) y que tiene entre 1 y 6 dobles enlaces carbono - carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono - carbono. Algunos grupos alqueno típicos incluyen etenilo (o vinilo, es decir, -CH=CH₂), 1-propileno (o alilo, -CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno, y similares. En el caso en el que el alqueno esté unido a un nitrógeno, el doble enlace no puede estar en alfa con respecto al nitrógeno.

El término "alqueno inferior" se refiere a un alqueno como se ha definido anteriormente que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

El término "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados de entre el 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, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "alquino" se refiere a un monorradiado de un hidrocarburo insaturado, que tiene normalmente entre 2 y 20 átomos de carbono (más normalmente entre 2 y 10 átomos de carbono, por ejemplo, entre 2 y 6 átomos de carbono) y que tiene entre 1 y 6 triples enlaces carbono - carbono por ejemplo, 1, 2 o 3 triples enlaces carbono - carbono. Algunos grupos alquino típicos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (o propinilo, -C≡CCH₃), y similares. En el caso en el que el alquino esté unido a un nitrógeno, el triple enlace no puede estar en alfa con respecto al nitrógeno.

El término "alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino como se ha definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados de entre el 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, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o en el que ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -

$S(O)_nR$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "éster" o "carboxiéster" se refiere al grupo $-C(O)OR$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, que pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-S(O)_nR^a$, en el que R^a es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "acilamino" se refiere al grupo $-NRC(O)R$ en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-S(O)_nR$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "aciloxi" se refiere a los grupos $-OC(O)$ -alquilo, $-OC(O)$ -cicloalquilo, $-OC(O)$ -arilo, $-OC(O)$ -heteroarilo y $-OC(O)$ -heterociclilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de entre 6 y 20 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo, fluorenilo y antrilo). Algunos arilos típicos incluyen fenilo, fluorenilo, naftilo, antrilo, y similares.

Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición del sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados de entre el 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, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclioxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, SO_2 -arilo y $-SO_2$ -heteroarilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido anteriormente. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se ha definido para arilo.

El término "amino" se refiere al grupo $-NH_2$.

El término "amino sustituido" se refiere al grupo $-NRR$ en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo $-Y-Z$, en el que Y es alqueno opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)O$ -cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo son como se definen en el presente documento, y pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-S(O)_nR$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de entre 3 y 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras anulares múltiples tales como adamantanilo, y biciclo[2.2.1]heptano, o grupos alquilo cíclicos con los que se ha condensado un grupo arilo, por ejemplo, indano, y similares.

El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alquilo cíclicos de entre 3 y 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados y que tienen al menos un doble enlace y preferentemente entre 1 y 2 dobles enlaces.

Los términos "cicloalquilo sustituido" y "cicloalqueno sustituido" se refieren a grupos cicloalquilo o cicloalqueno que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados de entre el 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, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo,

- heterocicliloxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. El término "cicloalquilo sustituido" también incluye grupos cicloalquilo en los que uno o más de los átomos de carbono del anillo del grupo cicloalquilo es un grupo carbonilo (es decir, un átomo de oxígeno es oxo para el anillo). Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar
- 5 opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2.
- El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.
- 10 El término "acilo" representa un grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 15 El término "alcoxicarbonilamino" se refiere a un grupo -NHC(O)OR en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.
- El término "alquilamina" se refiere a R-NH₂ en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.
- El término "dialquilamina" se refiere a R-NHR en el que cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.
- 20 El término "trialquilamina" se refiere a NR₃ en el que R cada R es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.
- 25 El término "azido" se refiere a un grupo $\text{—N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}$.
- El término "hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.
- El término "ariltio" se refiere al grupo -S-arilo.
- 30 El término "heterociclitio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.
- El término "alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo.
- 35 El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -SO₂NRR, en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxí, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.
- 40 El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR^cC(O)NRR, en el que R^c es hidrógeno o alquilo y cada R se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxí, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.
- 45 El término "heterociclooxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.
- 50 El término "alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHOR en el que R es alquilo opcionalmente sustituido.
- 55 El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.
- 60 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que comprende uno o múltiples anillos que comprenden entre 1 y 15 átomos de carbono y entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre en al 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. Algunos 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 subyacente que ha tenido uno o más dobles enlaces en un anillo aromático del heteroarilo saturado aromático subyacente. Algunos ejemplos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen dihidropirrol, dihidropiridina, cromano y similares.

5 Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición del sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes) seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo (un éster de alquilo), ariltio, heteroarilo, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Algunos ejemplos de heterociclitos y heteroarilos nitrogenados incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares, así como compuestos de heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.

El término "heterociclitio", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo monorradical saturado que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, que tiene entre 1 y 40 átomos de carbono y entre 1 y 10 heteroátomos, preferentemente entre 1 y 4 heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno en el anillo.

Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición del sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes (normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes), seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Salvo que estén restringidos de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo, y n es 0, 1 o 2. Algunos heterocíclicos preferidos incluyen tetrahidrofurano, morfolino, piperidino, y similares.

El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente, incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se ha definido anteriormente.

El término "sulfóxido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere a un grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, según se define en el presente documento.

El término "sulfona" se refiere a un grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere a un grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, según se define en el presente documento.

El término "ceto" u "oxo" se refiere a un grupo -C(O)-.

El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo -C(S)-.

El término "carboxi" se refiere a un grupo -C(O)-OH.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye los casos en los que dicho evento o circunstancias se produce, y los casos en los que no.

Un grupo "sustituido" incluye las formas de realización en las que un sustituyente monorradical está unido a un único átomo del grupo sustituido (por ejemplo, formando una ramificación), y también incluye las formas de realización en las que el sustituyente puede ser un grupo de puente dirradical unido a dos átomos adyacentes del grupo sustituido, formando así un anillo condensado en el grupo sustituido.

5 Cuando un grupo dado (fracción) se describe en el presente documento como unido a un segundo grupo, y el sitio de unión no está explícito, el grupo dado puede estar unido en cualquier sitio disponible del grupo dado en cualquier sitio disponible del segundo grupo. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con un alquilo inferior", en el que los sitios de unión no están explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede estar sustituido con un sustituyente.

15 Un compuesto de una Fórmula dada (por ejemplo, el "compuesto de Fórmula (II)") pretende incluir los compuestos de esta divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables, los ésteres farmacéuticamente aceptables, los hidratos y los polimorfos de dichos compuestos. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden ser producidos en forma de una mezcla racémica o en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de una Fórmula dada depende del número de centros asimétricos presentes (existen 2^n estereoisómeros posibles cuando n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse mediante la resolución de una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o mediante la resolución del compuesto mediante un medio convencional. Los estereoisómeros individuales (incluyendo los enantiómeros y los diastereoisómeros individuales), así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros, están englobados en el ámbito de la presente invención, todos los cuales pretenden estar representados por las estructuras de esta memoria descriptiva, salvo que específicamente se indique de otro modo.

25 Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Algunos isómeros incluyen los estereoisómeros, los enantiómeros y los diastereómeros.

30 Los "estereoisómeros" son isómeros que únicamente difieren en la forma en la que los átomos están dispuestos en el espacio.

Los "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 usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

35 Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

40 La estereoquímica absoluta está indicada de acuerdo con el sistema R S de Cahn Ingold Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral puede estar indicada mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se indican como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) en la que rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

45 Algunos de los compuestos existen en forma de isómeros tautómeros. Los isómeros tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen una amida pueden existir en equilibrio con tautómeros ácidos imídicos. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, el experto habitual en la técnica entiende que los compuestos comprenden tautómeros ácidos tanto de amida como imídicos. Por tanto, se entiende que los compuestos que contienen una amida incluyen sus tautómeros ácidos imídicos. De forma análoga, se entiende que los compuestos que contienen un ácido imídico incluyen tautómeros ácidos de amida. A continuación se muestran algunos ejemplos no limitantes de tautómeros que comprenden una amida y de tautómeros que comprenden un ácido imídico:



55 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, según se define a continuación, cuando es administrada a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y de la afección patológica que se va a tratar, del peso y de la edad del sujeto, de la gravedad de la afección patológica, de la vía de administración y similares, que pueden ser fácilmente determinados por el experto habitual en la técnica.

60

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

El término "solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula (II) y un disolvente.

El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto de Fórmula (II) y agua.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto 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, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito biológicamente activo del mismo.

Cualquier fórmula o estructura proporcionada en el presente documento, incluyendo los compuestos de Fórmula (II), también pretende representar las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento excepto porque uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de flúor y de cloro, tales como, pero no se limitan 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 . Se incorporan varios compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, en estudios de cinéticas de reacción, en técnicas de detección o de imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de monofotónica (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular del fármaco o del sustrato, o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

Los compuestos terapéuticos de la invención marcados o sustituidos con deuterio pueden tener unas propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética del fármaco) mejoradas, con respecto a la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción en las necesidades de dosis. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios mediante PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención pueden prepararse generalmente mediante la realización de los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo marcado no isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente con deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción en las necesidades de dosis o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se contempla como un sustituyente en el compuesto de la Fórmula (II).

La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente de deuterio, puede estar definida por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta invención se entiende que cualquier átomo que no esté específicamente indicado como un isótopo en particular representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de otro modo, cuando una posición se indica específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición de abundancia isotópica natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta invención, se entiende que cualquier átomo específicamente indicado como deuterio (D) representa deuterio.

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 de padecer una enfermedad, con unos fines que incluyen:

- (i) la prevención de la enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- (ii) la inhibición de la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- (iii) el alivio de la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

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

El término "agentes productores de dopamina" según se usa en el presente documento incluye nicotina, alcohol, anfetaminas, otros fármacos y alimentos adictivos, especialmente alimentos azucarados. Por lo tanto, las enfermedades relacionadas con los agentes productores de dopamina incluyen la adicción al alcohol, a la cocaína, a

la marihuana, a la nicotina, a los alimentos y las secuelas de las mismas, por ejemplo, la obesidad.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a las sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto dado, y que no son biológicamente ni de otro modo indeseables. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio y de magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, aminas di(alquenil sustituidas), aminas tri(alquenil disustituidas), cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil aminas disustituidas, cicloalquil aminas trisustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, cicloalquenil aminas sustituidas, cicloalquenil aminas disustituidas, cicloalquenil aminas trisustituidas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di y triaminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes de 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 están incluidas las aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno del amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

Algunos ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, únicamente a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(isopropil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

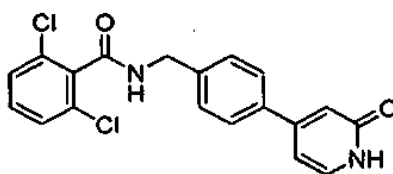
Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos 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 metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

Según se usa en el presente documento, un "portador farmacéuticamente aceptable" o un "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes en sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto cuando cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones también pueden incorporarse principios activos complementarios.

Cuando un grupo dado (fracción) se describe en el presente documento como unido a un segundo grupo, y el sitio de unión no está 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 un alquilo inferior", en el que los sitios de unión no están explícitos, puede tener cualquier sitio disponible del grupo alquilo inferior unido a cualquier sitio disponible del grupo fenilo. A este respecto, un "sitio disponible" es un sitio del grupo en el que un hidrógeno del grupo puede estar sustituido con un sustituyente.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llega mediante la definición de los sustituyentes con sustituyentes adicionales en sí mismos (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está a su vez sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no pretenden estar incluidos en el presente documento. Tampoco están incluidos los infinitos números de sustituyentes, tanto si los sustituyentes son iguales como si son diferentes. En dichos casos, el número máximo de dichos sustituyentes es de tres. Cada una de las definiciones anteriores está restringida por tanto a la limitación de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos se limitan a - arilo sustituido - (arilo sustituido) - arilo sustituido.

Nomenclatura: la nomenclatura y la numeración de los compuestos se ilustra con un compuesto representativo (2):



(2)

a saber: 2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida.

Síntesis de los Compuestos de Fórmula (II)

5 *Preparación del compuesto:* los compuestos pueden ser preparados a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de, por ejemplo, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan unas condiciones para el proceso típicas o preferidas (es decir, las temperaturas de reacción, los tiempos, las proporciones molares de los reactivos, los disolventes, las presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones en los procesos, a menos que se indique de otro modo. Las condiciones de
10 reacción óptimas pueden variar según los reactivos o disolventes usados en particular, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios

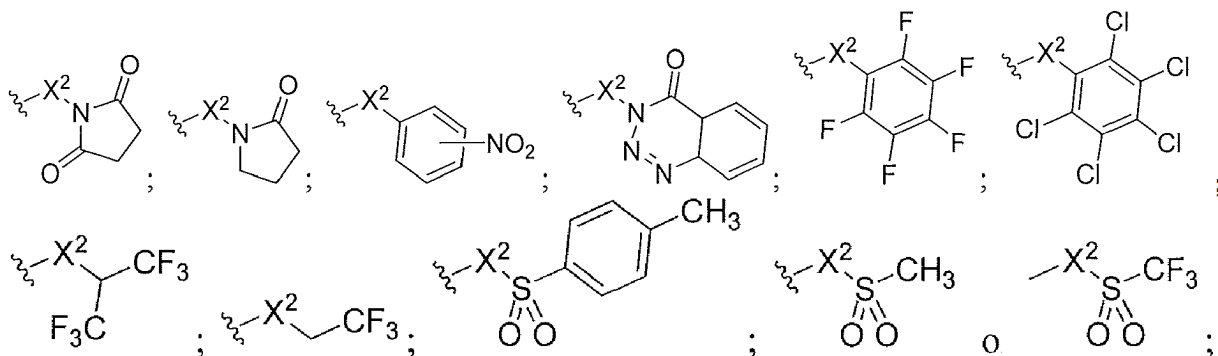
Además, como apreciarán los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Se entiende que el término "grupo protector" o "PG", como se usa en el presente documento, significa que una fracción funcional en particular, por ejemplo, O, S o N, que está temporalmente bloqueada de forma que la reacción puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo de un compuesto multifuncional. Los "grupos protectores" o "PG" según se usan en el presente documento, son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos con detalle en Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Ed., Greene, T. W. y Wuts, P. G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 2007, los contenidos completos de los cuales se incorporan al presente documento por referencia y las referencias citadas en el mismo.

El término "grupo protector" o "PG" engloba un "grupo protector de amino adecuado" que es bien conocido en la técnica e incluye aquellos descritos con detalle en Greene et al. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino adecuados incluyen carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (BOC) y carbamato de bencilo (Cbz).

El término "grupo protector" o "PG" engloba adicionalmente un "grupo protector de un grupo ácido carboxílico adecuado" y un "grupo protector de un grupo ácido fosfórico adecuado" que es bien conocido en la técnica e incluye aquellos descritos con detalle en Greene et al. Algunos ejemplos no limitantes grupos protectores de ácido carboxílico adecuados y de grupos protectores de ácido fosfórico adecuados adicionales incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores de sililo, alquilo, alquenilo, arilo y arilalquilo.

El término "grupo protector" o "PG" engloba adicionalmente un "grupo protector de hidroxilo adecuado" que es bien conocido en la técnica e incluye aquellos descritos con detalle en Greene et al. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen metilo, t-butilo, metoxilmetilo (MOM), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trisopropilsililo (TIPS), y similares.

El término "grupo saliente" o "LG", 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 desde el compuesto. Algunos grupos salientes, como se usan en la presente memoria, se describen en March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 5ª Edición, 2001), y engloban el grupo que consiste en un halo; OR^G ; SR^G ; $O(CO)R^G$; $S(CO)R^G$; $O(SO_2)R^G$; $OP(O)OR^G$; OR^H ; o N^{2+} ; en los que 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, independientemente, un cloro; un bromo; un yodo;



50 en las que cada X² es, independientemente, O o S.

El término "agente de acoplamiento de péptidos" se refiere a los reactivos usados en los métodos de acoplamiento de péptidos que son bien conocidos por los expertos en la técnica según se describe en M. Bodansky, et al., "The Practice of Peptide Synthesis, Reactivity and Structure, Concepts in Organic Chemistry," Volumen 21, Segunda Edición Revisada, Springer-Verlag, Nueva York, N. Y. (1994). Los "agentes de acoplamiento de péptidos", según se usan en el presente documento, que son útiles en el método incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en Bodansky, et al., tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), dicitohexil 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-dihidroquinona (IIDQ), carbonildiimidizol, *N*-etil-5-fenilisoazolium-3'-sulfonato (reactivo K de Woodward), hexafluorofosfato de benzotriazolil-*N*-hidroxi-tris(dimetiamin) fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo) tripirrolidinofosfonio (PyBOP), y similares.

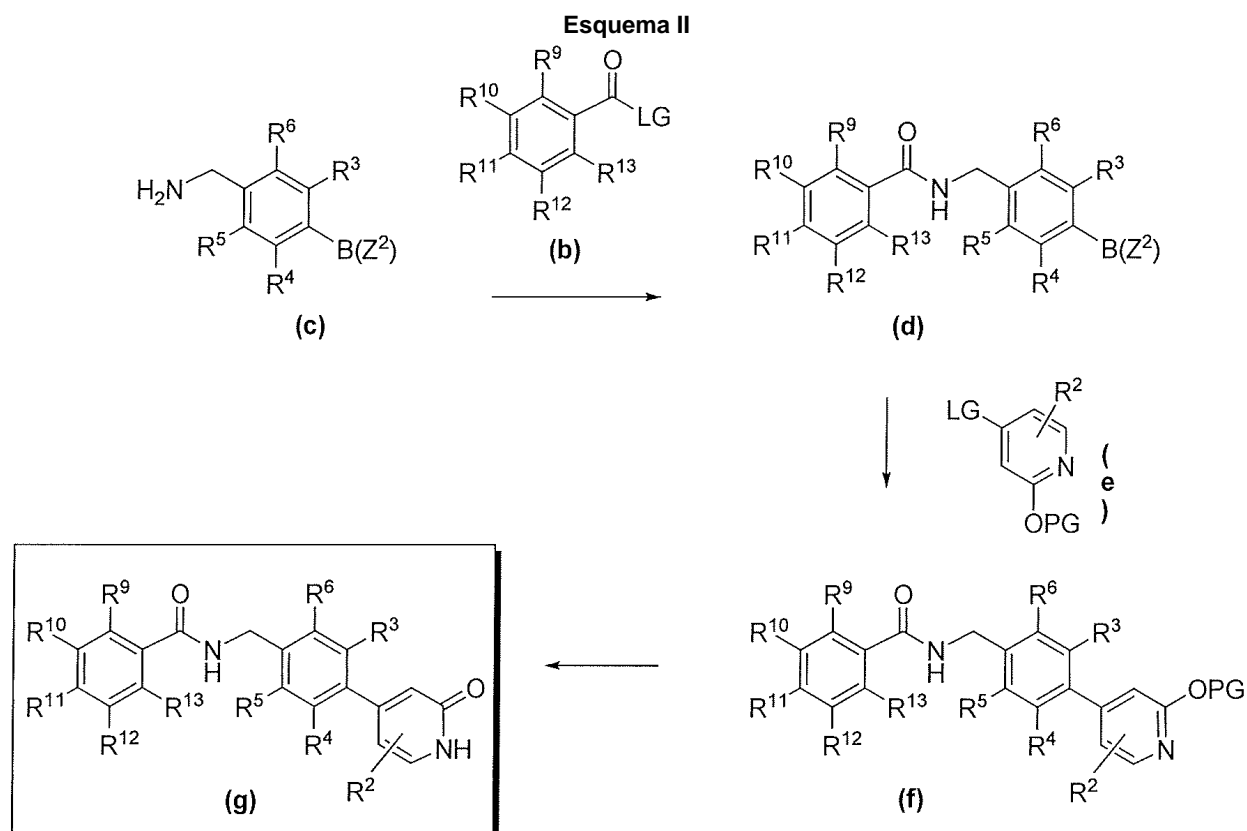
El término "reacción de Suzuki", como se usa en el presente documento, es bien conocido entre los expertos en la técnica y se refiere a un acoplamiento CC de dos reactivos en el que un reactivo es ácido borónico o una fracción de éster borónico, según describen N. Miyaura y A. Suzuki; Chem. Rev.; 1995, 95, 2457 - 2483; y A. Suzuki, J. Organomet. Chem., 1999, 576, 147 - 168. Normalmente, la reacción de Suzuki puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), paladio sobre carbono activado o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] paladio (II), en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietona o tetrahidrofurano) o en un disolvente prótico polar (por ejemplo, *n*-propanol, isopropanol) o en una mezcla de estos disolventes con agua. El volumen de disolvente usado será de aproximadamente entre 3 y 30 veces la cantidad de ácido borónico o de éster borónico usada. Ventajosamente, el catalizador de paladio puede contener un ligando seleccionado de entre: 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, que hacen posible la obtención de una cinética de reacción particularmente rápida. El acetato de paladio (N) puede usarse ventajosamente junto con un ligando de tipo 2-(dicitohexilfosfina) bifenilo (J. P. Wolfe et al., J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 9550 - 9561). La reacción se lleva a cabo generalmente 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 diisopropiltilamina. En ciertas formas de realización, la base inorgánica puede ser carbonato de potasio o hidróxido de potasio. La reacción de Suzuki se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta ventajosamente a una temperatura en el intervalo de entre 60 °C y 110 °C, durante entre 2 minutos y 24 horas. A menudo se lleva a cabo una inactivación con un medio ácido, por ejemplo, en presencia de HCl. El 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 bibliografía.

El término "fracción de éster borónico cíclico" se refiere a porciones de reactivos que comprenden boro usados en las reacciones de Suzuki tales como éster 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborónico, éster 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborónico, éster pinacolato dioxaborónico, éster catecol dioxaborónico, éster neopentil glicolato dioxaborónico, éster hexilen glicolato dioxaborónico, éster [(+)-pinonadiolato] dioxaborónico, éster [(-)-pinonadiolato] dioxaborónico, éster dietil-*d*-tartrato glicolato dioxaborónico, éster dietil-1-tartrato glicolato dioxaborónico, éster diisopropil-*d*-tartrato glicolato dioxaborónico, éster diisopropil-1-tartrato-glicolato dioxaborónico, éster *N,N,N',N'*-tetrametil-*d*-tartaramida-glicolato dioxaborónico o éster *N,N,N',N'*-tetrametil-1-tartaramida glicolato dioxaborónico.

Adicionalmente, los compuestos pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden ser preparados o aislados en forma de estereoisómeros puros, es decir, en forma de enantiómeros o de diastereómeros individuales, o en forma de mezclas enriquecidas en un estereoisómero. Todos esos estereoisómeros (y las mezclas enriquecidas) están incluidos en el ámbito, a menos que se indique de otro modo. Los estereoisómeros puros (o las mezclas enriquecidas) pueden ser preparados mediante el uso, por ejemplo, de materiales de partida ópticamente activos o de reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de dichos compuestos pueden ser separadas mediante el uso, por ejemplo, de una cromatografía en columna quiral, de agentes de resolución quirales, y similares.

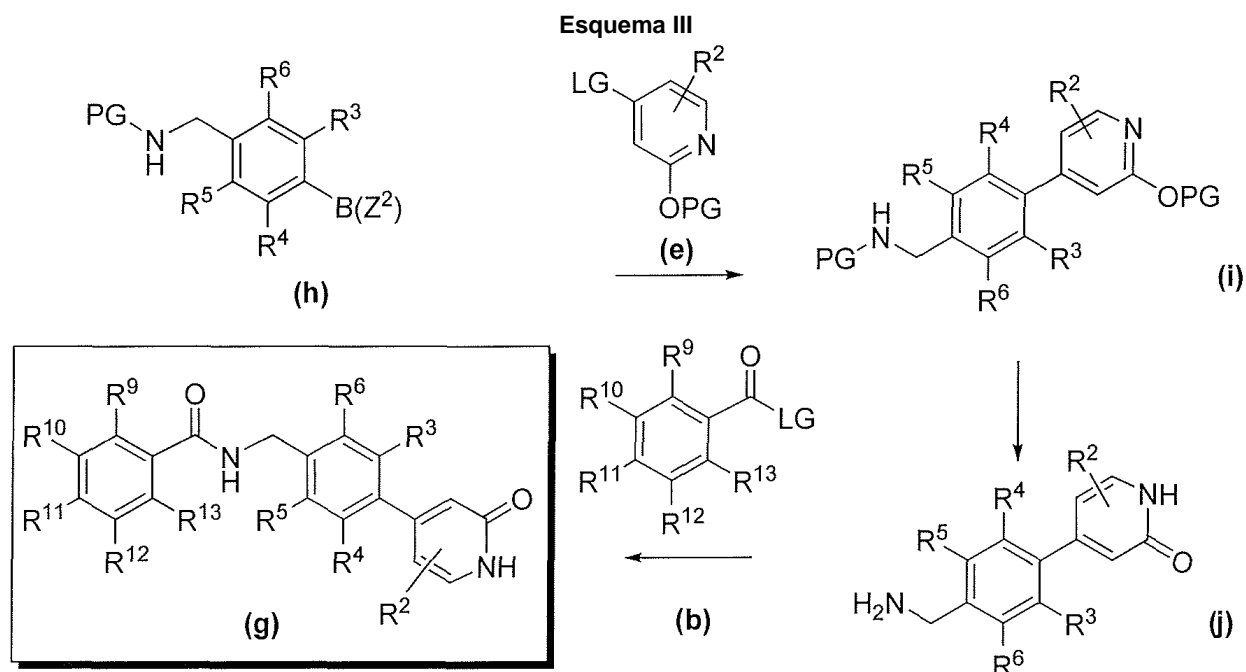
Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o pueden ser preparados mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.), Bachem (Torrance, California, EE. UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE. UU.). Otros pueden ser preparados mediante procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia habituales tales como Reagents for Organic Synthesis de Fieser y Fieser, Volúmenes 1 - 15 (John Wiley and Sons, 1991), Chemistry of Carbon Compounds de Rodd, Volúmenes 1 - 5, y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volúmenes 1 - 40 (John Wiley and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry de March, (John Wiley and Sons, 5ª Edición, 2001) y Comprehensive Organic Transformations de Larock (VCH Publishers Inc., 1989).

Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significan un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con los mismos [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno,



5 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de síntesis 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, de entre 1,2 y 1,5 equivalentes molares), del reactivo **(b)** en las condiciones de reacción habituales. Las condiciones de reacción habituales pueden comprender el uso de una base adecuada, o en algunos casos en los que el LG es hidroxilo, al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso molar (por ejemplo, de entre 1,2 y 1,5 equivalentes molares), de un reactivo de acoplamiento de péptidos según se describe en el presente documento. Después se acoplan el derivado del ácido arilborónico resultante **(d)** y la piridina sustituida **(e)** en las condiciones de reacción de Suzuki habituales (por ejemplo, equivalentes molares de **(d)** y **(e)** en DMF seca en una atmósfera de argón, a temperaturas elevadas, con aproximadamente un 5 - 10 % molar de catalizador de paladio y un exceso molar de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, según se describe en el presente documento) seguido, si fuera necesario, por una secuencia de desprotección en las condiciones de reacción habituales (por ejemplo, THF, CH_2Cl_2 o similares, un exceso molar de un ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según se describe en el presente documento) para producir las piridin-2(1H)-onas **(g)**.

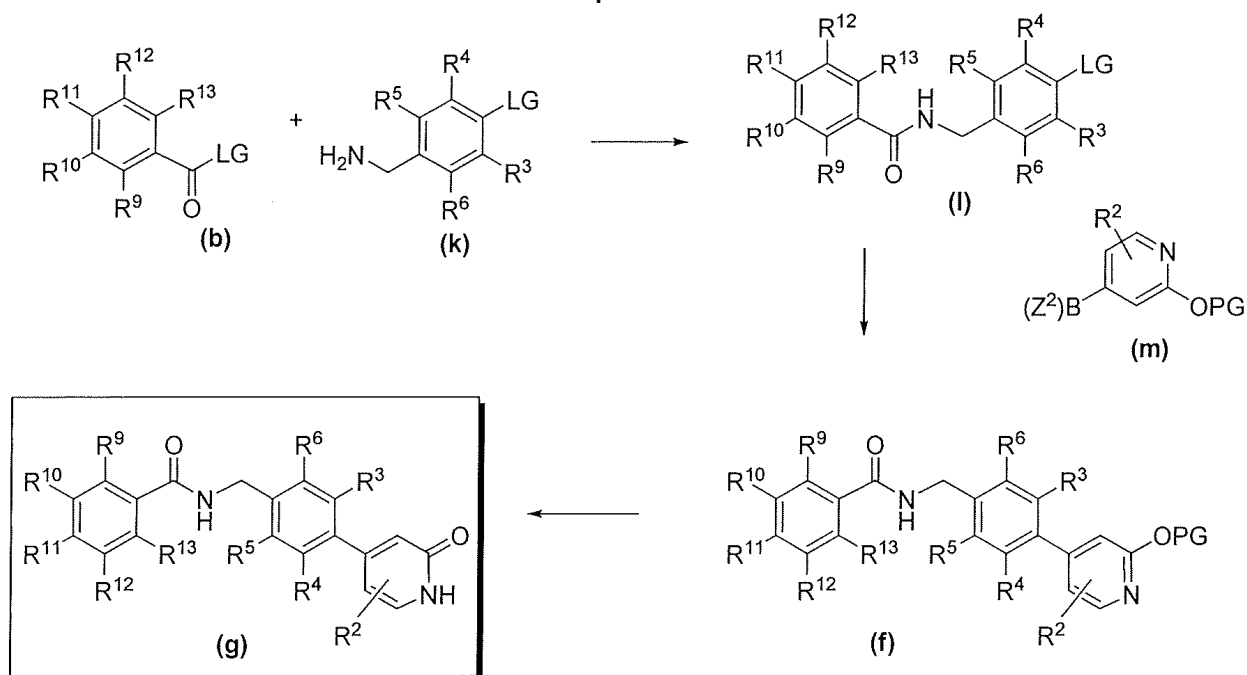
20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser preparados según se muestra en la secuencia de síntesis del Esquema III.



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

20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según se muestra en la secuencia de síntesis del Esquema IV.

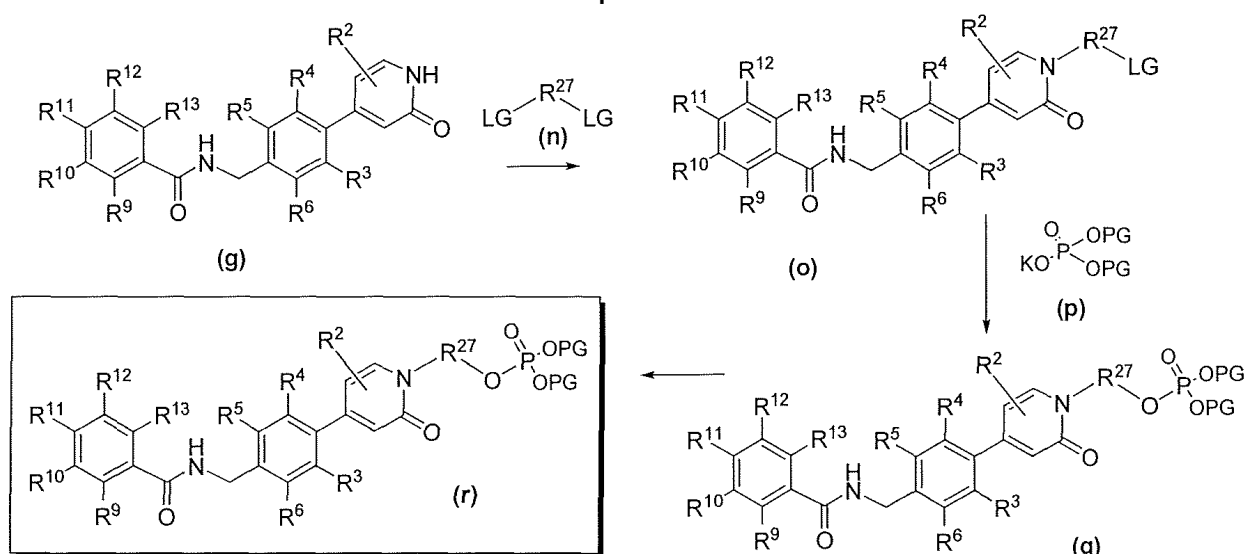
Esquema IV



5 Los compuestos de Fórmula (l) pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de síntesis mostrada en el Esquema IV haciendo reaccionar la amina (k) con al menos un equivalente, y preferentemente con un ligero exceso (por ejemplo, de entre 1,2 y 1,5 equivalentes molares), de un derivado de acilo (b) en las condiciones de reacción habituales para producir la amida (l). Las condiciones de reacción habituales pueden comprender el uso de una base adecuada, o en algunos casos en los que el LG es hidroxilo, al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso molar (por ejemplo, de entre 1,2 y 1,5 equivalentes molares), de un reactivo de acoplamiento de péptidos según se describe en el presente documento. Después, la amida (l) es acoplada con el derivado del ácido piridilborónico (m) y en las condiciones de Suzuki habituales (por ejemplo, equivalentes molares de (l) y (m) en DMF seca en una atmósfera de argón a temperaturas elevadas, con aproximadamente un 5 - 10 % molar de catalizador de paladio y un exceso molar de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, según se describe en el presente documento) para producir el derivado de piridina sustituida (f) que 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 se describe en el presente documento).

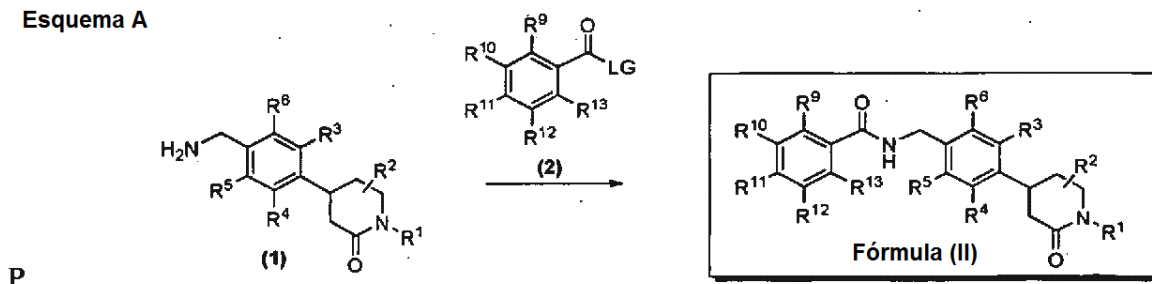
20 Los derivados éster de fosfato de Fórmula (l) pueden prepararse según se muestra a continuación en la secuencia de síntesis del Esquema V.

Esquema V



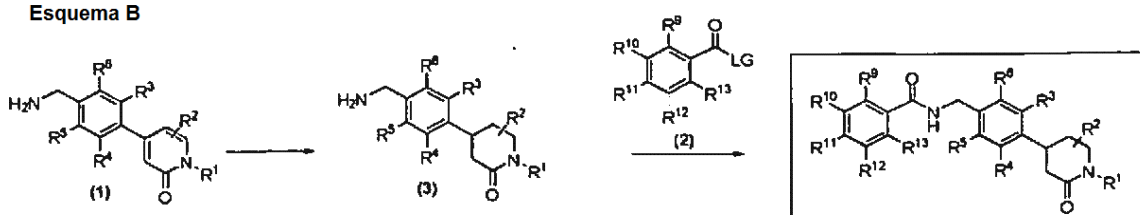
Por ejemplo, los derivados éster de fosfato (**r**) pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de síntesis del Esquema V mediante la alquilación de una piridin-2(1*H*)-ona (**g**) con al menos un equivalente, y preferentemente con un ligero exceso (por ejemplo, de entre 1,2 y 1,5 equivalentes molares) de un conector (**n**), en el que R²⁷ es una fracción alqueno opcionalmente sustituida de entre 1 y 6 átomos de carbono, y al menos un equivalente, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, de entre 1,2 y 2 equivalentes molares) de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiltilamina, *N*-metilmorfolina (NMM) o piridina en las condiciones de reacción habituales, para producir el derivado de piridin-2(1*H*)-ona alquilado (**o**) que puede usarse posteriormente para O-alquilar un exceso molar (por ejemplo, de entre 1,2 y 5 equivalentes molares) de un diéster de fosfato (**p**) para producir el correspondiente triéster de fosfato (**q**). La desprotección del triéster de fosfato (**q**) en las condiciones convencionales (por ejemplo, CH₃CN/H₂O o similares, un exceso molar de un ácido tal como ácido acético o similares con calentamiento, según se describe en el presente documento) produce el éster de fosfato (**r**).

Esquema A

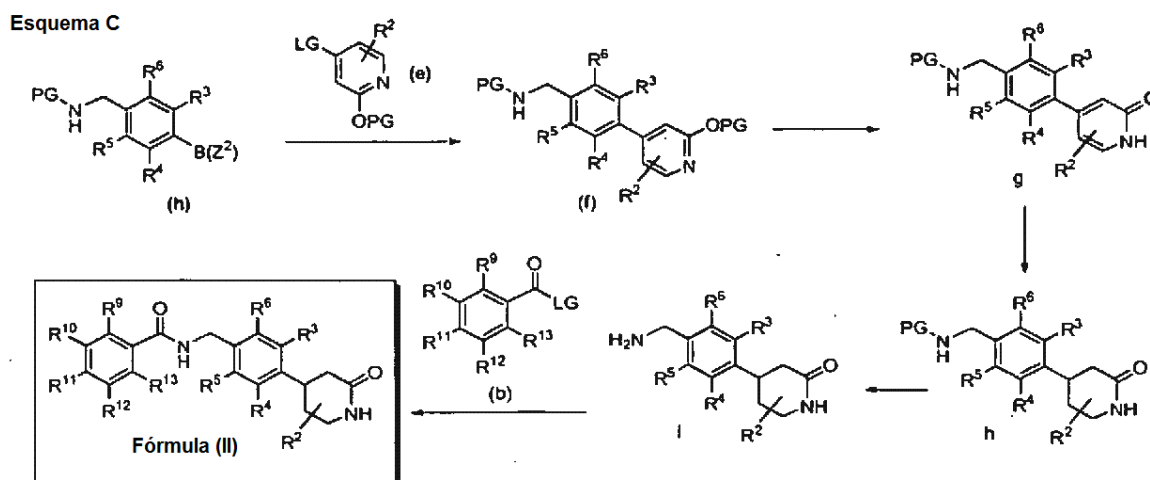


Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de síntesis mostrada en el Esquema A a partir de los reactivos (1) y (2) que están disponibles en el mercado o que se preparan mediante medios bien conocidos en la técnica. En general, los reactivos (1) y al menos un equivalente molar, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, de entre 1,2 y 1,5 equivalentes molares) de (2), según se muestra en el Esquema A, se combinan en las condiciones de reacción habituales en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente 25 °C hasta que se completa la reacción, generalmente durante aproximadamente 16 horas. Las condiciones de reacción habituales pueden comprender el uso de un exceso molar de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, de potasio, trietilamina, diisopropiltilamina, *N*-metilmorfolina (NMM) o piridina, o en algunos casos en los que el LG es hidroxilo, puede usarse un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU). Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto se somete, si fuera necesario, a una secuencia de desprotección en las condiciones de reacción habituales (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂ o similares, un exceso molar de un ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según se describe en el presente documento) para producir el aislado mediante un medio convencional.

Esquema B



Los compuestos de Fórmula (II) también pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de síntesis mostrada en el Esquema B a partir de un reactivo disponible comercialmente (1) o se preparan mediante medios bien conocidos en la técnica. La Fórmula 3 puede prepararse a partir del reactivo 1 a través de una hidrogenación. En general, los reactivos (1) se hidrogenan mediante el uso de catalizadores de paladio tales como Pd/C, Pd(OH)₂ en disolventes tales como etanol o mediante una hidrogenación por transferencia. La Fórmula 3 se acopla entonces al reactivo disponible comercialmente 2 mediante un medio bien conocido en la técnica. En general, los reactivos (1) y al menos un equivalente molar, y preferentemente un ligero exceso (por ejemplo, de entre 1,2 y 1,5 equivalentes molares) de (2), según se muestra en el Esquema A, se combinan en las condiciones de reacción habituales en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente 25 °C hasta que se completa la reacción, generalmente en aproximadamente 16 horas. Las condiciones de reacción habituales pueden comprender el uso de un exceso molar de una base adecuada tal como hidróxido de sodio o de potasio, trietilamina, diisopropiltilamina, *N*-metilmorfolina (NMM) o piridina, o en algunos casos en los que el LG es hidroxilo, puede usarse un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU). Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto se somete, si fuera necesario, a una secuencia de desprotección en las condiciones de reacción habituales (por ejemplo, THF, CH₂Cl₂ o similares, un exceso molar de un ácido tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, o similares, según se describe en el presente documento) para producir el aislado mediante un medio convencional.



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

Composiciones farmacéuticas

En ciertos aspectos, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (II) se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de Fórmula (II), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos inertes y agentes de relleno, diluyentes, incluyendo soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y coadyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de Fórmula (II) pueden ser administrados solos o junto con otros agentes terapéuticos. Dichas composiciones se preparan de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Pharmaceutical Sciences de Remington, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17^a Ed. (1985) y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.).

Uso

En ciertos aspectos, se proporcionan compuestos de Fórmula (II) en el tratamiento de la adicción a un agente productor de dopamina. El uso comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II). Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de la dependencia de la cocaína, de los opiáceos, de las anfetaminas, de la nicotina y del alcohol. En ciertas formas de realización, los compuestos de Fórmula (II) son generalmente eficaces en el tratamiento de afecciones que responden a la administración de inhibidores de la ALDH-2. Sin desear ceñirnos a ninguna teoría, se cree que los compuestos descritos en el presente documento son eficaces en el tratamiento de la adicción como consecuencia de su capacidad para normalizar los niveles aumentados de dopamina asociados a diversos comportamientos adictivos. Véase, N. D. Volkow et al., Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications, Mol. Psychiatry 9 (2004), pág. 557 - 569; y B. J. Everitt y M. E. Wolf, Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective, J. Neurosci. 22 (2002), págs. 3312 - 3320. Se ha demostrado que el comportamiento adictivo incluye la adicción a alimentos, particularmente a alimentos azucarados. Por ejemplo, en el manuscrito "Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake" (Hoebel et. Al. Neurosci Biobehav Rev. 2008; 32 (1): 20 - 39.), los autores escribieron "Lo que demuestra este análisis es que las ratas con un acceso

intermitente alimentos y a una solución azucarada pueden mostrar tanto un abanico de comportamientos como cambios paralelos en el cerebro que son característicos de las ratas que se autoadministran voluntariamente fármacos adictivos. En conjunto, esto es una prueba de que el azúcar puede ser adictivo".

5 Dado este mecanismo de acción propuesto, los compuestos de Fórmula (II) son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de comportamientos adictivos y compulsivos y de las afecciones neurológicas relacionadas con un aumento en los niveles de dopamina según se ha descrito, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE. UU. publicada 20100113483. Dichos comportamientos y afecciones incluyen, pero no se limitan a, ludopatía, comer en exceso y compras compulsivas, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), esquizofrenia, trastorno por hiperactividad y déficit de atención, ansiedad y similares. En ciertas formas de realización, también se ha demostrado que los compuestos descritos en el presente documento son eficaces en el tratamiento de los trastornos de alimentación compulsiva y en la obesidad.

15 Otro aspecto se refiere a compuestos para su uso en métodos para modular (por ejemplo, para reducir) el consumo de alcohol, la dependencia del alcohol y/o el abuso del alcohol con fines terapéuticos. Por consiguiente, en una forma de realización a modo de ejemplo, el uso en un método de modulación implica poner en contacto la ALDH-2 con un compuesto que inhibe la ALDH-2. En otra forma de realización a modo de ejemplo más, el uso en un método de modulación implica el uso de un compuesto que aumenta la concentración de un aldehído (por ejemplo, de 5-HIAL y/o de DOPAL) formado durante el catabolismo de un neurotransmisor (por ejemplo, de la 5-HT/serotonina y/o de la DA/dopamina). Preferentemente, el compuesto no inhibe la MAO, o inhibe la MAO únicamente en un pequeño grado.

25 Otra forma de realización implica compuestos para su uso en un método de modulación del consumo de alcohol para el tratamiento del abuso o de la dependencia del alcohol que incluye el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la ALDH-2 y/o que aumenta la concentración de un aldehído (por ejemplo, de 5-HIAL y/o de DOPAL) formado durante el catabolismo de un neurotransmisor (por ejemplo, de la 5-HT y/o de la DA).

30 En ciertas formas de realización, se proporciona el uso de un método para modular el consumo de alcohol en un mamífero que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (II), o de una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad eficaz para aumentar la concentración de un aldehído formado durante el catabolismo de un neurotransmisor. En ciertas formas de realización, el neurotransmisor es serotonina o dopamina. En ciertas formas de realización, el aldehído es 5-hidroxiindolacetaldehído o 3,4-dihidroxifenilacetaldehído. En ciertas formas de realización, el compuesto no inhibe la monoaminoxidasa.

35 **Ensayos**

El ensayo de actividad se lleva a cabo según se describe en estas patentes y en las solicitudes de patente mencionadas anteriormente, y en los siguientes Ejemplos, y mediante métodos evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, según se describe en "The Mitochondrial Monoamine Oxidase-Aldehyde Dehydrogenase Pathway: A Potential Site of Action of Daidzein", J. Med. Chem. 2000, 43, 4169 - 4179. En general, los compuestos de Fórmula (II) se ensayan para determinar sus efectos sobre la MAO y la ALDH-2, usando independientemente la membrana y el lisado de una preparación mitocondrial purificada por gradiente de densidad como las fuentes de las respectivas enzimas. Los resultados se expresan en valores de la CI_{50} .

45 La monitorización de la influencia de un compuesto de Fórmula (II) sobre la modulación del consumo, la dependencia y/o el abuso del alcohol en un paciente puede ser determinada mediante un ensayo de cribado según se describe en el presente documento y según se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE. UU. publicada 20040068003. En dicho ensayo, puede usarse la disminución en el consumo de alcohol para medir la eficacia de los compuestos de Fórmula (II).

50 Por ejemplo, y no como limitación, la actividad de la ALDH-2 está disminuida en las células tratadas con un compuesto de Fórmula (II) que inhibe la ALDH-2, y como consecuencia desvía parte del flujo metabólico de la 5-HT de la vía oxidativa, que da lugar a la formación del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), hacia la vía reductora, dando lugar adicionalmente a la formación de 5-hidroxitriptofol (5-HTOL). Por tanto, para estudiar el efecto de un compuesto de Fórmula (II) sobre la dependencia y/o el abuso del alcohol, por ejemplo, en un ensayo clínico, pueden recogerse muestras de orina y determinarse los niveles de 5-HIAA y de 5-HTOL en las muestras. Una disminución en los niveles de 5-HIAA y un aumento en los niveles de 5-HTOL indicarán una inhibición de la actividad de la ALDH-2. De esta forma, la proporción $[5-HTOL]/[5-HIAA]$ en orina puede servir como un marcador, indicativo de la respuesta fisiológica de las células al compuesto. Por consiguiente, este estado de respuesta puede ser determinado antes y en diversos puntos durante el tratamiento del individuo con el compuesto.

65 Un método para la monitorización de la eficacia del tratamiento de un sujeto con un compuesto de Fórmula (II) incluye las etapas de (i) obtener de un sujeto unas muestras de orina previas a la administración antes y después de la desintoxicación del alcohol pero antes de la administración del compuesto de Fórmula (II); (ii) determinar las proporciones $[5-HTOL]/[5-HIAA]$ en las muestras antes de la administración; (iii) obtener del sujeto uno o más muestras después de la administración; (iv) determinar la proporción $[5-HTOL]/[5-HIAA]$ en las muestras después de

la administración; (v) comparar las proporciones [5-HTOL]/[5-HIAA] en las muestras antes de la administración con la muestra o muestras después de la administración; y (vi) alterar la administración del compuesto de Fórmula (II) al sujeto consecuentemente. De acuerdo con esto, la inactivación de la ALDH-2 y/o un aumento en la proporción [5-HTOL]/[5-HIAA] en orina puede usarse como un indicador de la eficacia del compuesto de Fórmula (II), incluso en ausencia de una respuesta fenotípica observable.

Administración

Los compuestos de Fórmula (II) se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de Fórmula (II), o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes, vehículos, incluyendo diluyentes sólidos inertes y agentes de relleno, diluyentes, incluyendo soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados solos o junto con otros agentes terapéuticos. Dichas composiciones se preparan de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Sciences* de Remington, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17ª Ed. (1985) y *"Modern Pharmaceutics"*, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.).

Los compuestos de Fórmula (II) pueden ser administrados en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen unas utilidades similares, incluyendo la vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante una inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, por vía oral, por vía tópica, en forma de un inhalador o a través de un dispositivo impregnado o recubierto tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

Una vía de administración es la parental, particularmente mediante inyección. Las formas en las que las nuevas composiciones pueden ser incorporadas para su administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como en forma de elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en suero salino también se usan convencionalmente para inyección. También puede emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y las mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, 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 protección frente a la acción de microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del compuesto de Fórmula (II) en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros diversos ingredientes según se han enumerado anteriormente, según se requiera, seguido de una esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos principios activos estabilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos métodos conocidos de preparación incluyen técnicas de secado a vacío y de liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente filtrada estéril de los mismos.

La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de Fórmula (II). La administración puede ser a través de una cápsula o de comprimidos con recubrimiento entérico, o similares. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (II), el principio activo se diluye habitualmente con un excipiente y/o se incluye en un portador que puede estar en forma de una cápsula, un sobrecillo, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, tabletas, sobrecillos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

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, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes tales como benzoato de metilo y de propilhidroxilo; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.

Las composiciones pueden formularse de forma que se proporcione una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente mediante el empleo de los procedimientos conocidos en la

técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para su administración oral incluyen formulaciones de sistemas de bombas osmóticas y de sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con un polímero o matrices de fármaco - polímero. Algunos ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes de EE. UU. n.º 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"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos en unas cantidades controladas. La elaboración y el uso de los parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. n.º 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden elaborarse para la administración continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

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

Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el principio activo principal 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 entiende que el principio activo está dispersado uniformemente por toda la composición, de forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o las píldoras pueden estar recubiertos o combinados de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que aporte la ventaja de una acción prolongada, o para proteger frente a las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosis interno y uno de dosis externo, estando el último en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hasta el duodeno o para que tenga una liberación retardada. Pueden usarse diversos materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes orgánicos acuosos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables según se ha descrito *supra*. Preferentemente, las composiciones son administradas por vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo de nebulización, o puede unirse del dispositivo de nebulización a una máscara facial, o a una máquina de respiración con una presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, en suspensión o en polvos pueden ser administradas, preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de una forma apropiada.

Los siguientes ejemplos están incluidos para la demostración de ciertas formas de realización. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan las técnicas descubiertas por el inventor que funcionan bien en la práctica, y por lo tanto se debe considerar que constituyen modos para su práctica.

Ejemplos

A menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas son en grados Celsius (°C). También, en estos ejemplos y en cualquier otra parte, las abreviaturas y acrónimos tienen los siguientes significados:

ES 2 656 716 T3

Abreviatura	Significado
°C	Grado Celsius
5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético
5-HIAL	5-Hidroxiindolacetaldehído
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	Deshidrogenasa de aldehído mitocondrial humana
Ao	Actividades enzimáticas medidas en ausencia de un compuesto de ensayo
BHA	Butilhidroxianisol
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazolil- <i>N</i> -hidroxitris(dimetiamino) fosfonio
Cbz	Carbamato de bencilo
cm	Centímetro
d	Doblete
dd	Doblete de dobles
DA	Dopamina
DCC	Diciclohexil carbodiimida
DCM	Diclorometona
DIC	Diisopropil carbodiimida
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doblete de tripletes
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
equiv/eq	Equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FR	Proporción fija
g	Gramos
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
h	Horas
Hz	Hercio
Cl ₅₀	La mitad de la concentración inhibidora máxima
IIDQ	1-Isobutoxicarbonil-2-isobutoxi-1,2-dihidroquinona
ip	Intraperitoneal
iv	Intravenosa
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
L	Litro
LAD	Rata que bebe poco alcohol
LCMS/CL-EM	Cromatografía líquida - espectrometría de masas
LG	Grupo saliente
M	Molar

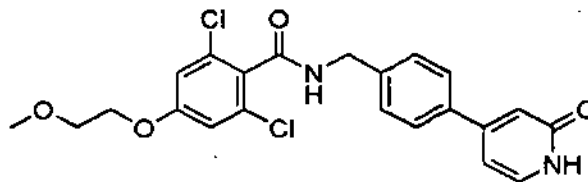
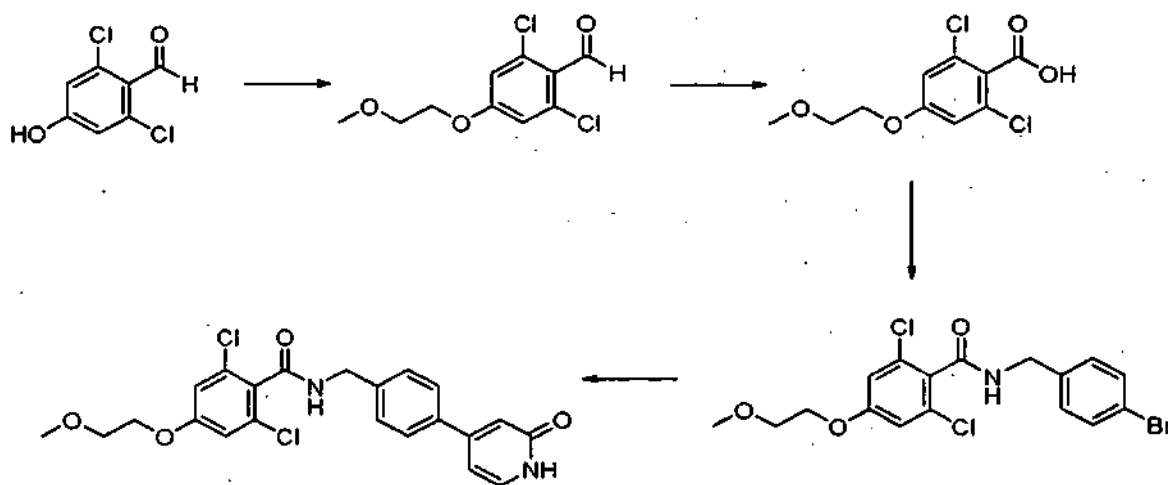
ES 2 656 716 T3

m/z	Proporción entre masa y carga
M+	Pico de masa
M + H	Pico de masa más hidrógeno
M + Na	Pico de masa más sodio
MAO	Monoaminooxidasa
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min	Minuto
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
MOM	Metoximetilo
MS	Espectrometría de masas
NAD	Dinucleótido de Adenina Nicotinamida
NaPPi	Pirofosfato de sodio
NIH	Instituto Nacional de Salud
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
NP	Rata que no prefiere el alcohol
TOC	Trastorno obsesivo compulsivo
PG	Grupo protector
Ph	Fenilo
PyBOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio
c. s.	Cantidad suficiente para conseguir una función establecida
TA/ta/T. A.	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
SA	Autoadministración
sc	Subcutáneo
EEM	Error estándar de la media
t	Triplete
TEA	Trietilamina
TES	Trietilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TKK	Tampón de TKK
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo
TO	Tiempo de espera
Tris	Tris(hidroximetil) aminometona
δ	Desplazamiento químico
mg	Microgramo
μl	Microlitro
μM	Micromolar
μmol	Micromol

Ejemplo 1 (DE REFERENCIA)

Preparación de 2,6-dicloro-9-(2-metoxietoxi)-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil) benzamida (1) de acuerdo con la ruta de síntesis del Esquema I:

5

**Esquema VII**

10 **Etapa 1 - Preparación de 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzaldehído:**

Se añadieron 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (0,5 g, 2,62 mmol), 1-bromo-2-metoxietona (0,3 ml), yoduro de sodio (0,4 g, 0,4 mmol) y carbonato de potasio (0,9 g, 6,55 mmol) en DMF (5 ml) y se calentaron a 100 °C durante 1 h con agitación. Cuando la reacción había finalizado, 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 a vacío. El sólido resultante se purificó mediante una cromatografía en fase normal (hexanos:EtOAc, 3:1) para proporcionar el 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzaldehído.

15

20 **Etapa 2 - Preparación del ácido 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzoico:**

Se enfrió 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzaldehído (0,5 g, 2,0 mmol) en acetona (20 ml) en un baño de hielo y después se añadió lentamente permanganato de potasio (0,47 g, 3,0 mmol) en agua (5 ml) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se hizo 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 después se redisolvió en EtOAc para ser extraída con una solución acuosa de HCl 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto ácido 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzoico.

25

30 **Etapa 3 - Preparación de N-(4-bromobencilo)-2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzamida:**

Se combinaron ácido 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzoico (0,1 g, 0,23 mmol), clorhidrato de (4-bromofenil) metanamina (0,1 g, 0,27 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU) (0,17 g, 0,27 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 0,7 mmol) en DMF (3 ml) y después se agitaron a la temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

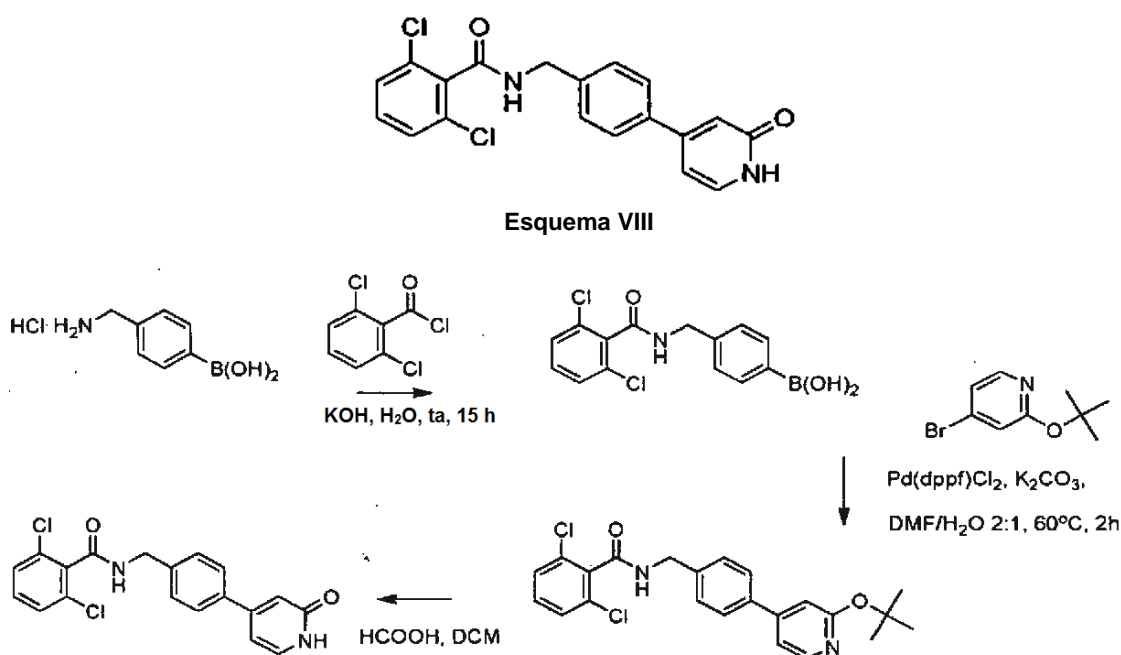
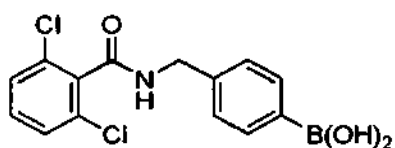
35

Etapa 4 - Preparación de 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil) benzamida:

Se disolvieron N-(4-bromobencil)-2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzamida (0,11 g, 0,25 mmol), 2-*tert*-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(difenilfosfino(ferroceno)dicloropaladio (II) (15 mg, 0,025 mmol) en DMF desgasificada (3 ml) y H₂O (1,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó mediante el burbujeo de nitrógeno a su través 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 a vacío. El producto en bruto se suspendió en acetonitrilo caliente y los sólidos se eliminaron por filtración para obtener el compuesto puro N-(4-(2-*tert*-butoxipiridin-4-il)bencil)-2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

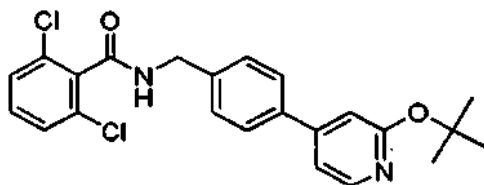
Se redisolvió el compuesto N-(4-(2-*tert*-butoxipiridin-4-il)bencil)-2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi) benzamida en DCM (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada la reacción se concentró a vacío y después se purificó mediante una cromatografía en fase inversa para proporcionar la 2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil) benzamida.

MS encontrado para C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₄ como (M + H)⁺ 448,32 RMN ¹H (400 MHz, *dms*_o-*d*₆): RMN ¹H (DMSO) δ: 11,58 (s, 1H), 9,10 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H).

Ejemplo 2 (DE REFERENCIA)**Preparación de 2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-bencil]-benzamida (2) de acuerdo con la ruta de síntesis del Esquema II:****Etapa 1 - Preparación del ácido 4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)metil]fenilborónico**

Se disolvió el clorhidrato del ácido 4-(aminometil) fenilborónico (5 g, 26,7 mmol) en 25 ml de agua. Se añadieron 16 ml una solución acuosa de KOH al 50 % seguido de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (6,7 g, 32 mmol). La mezcla se agitó rápidamente a la temperatura ambiente durante una noche. La acidificación con HCl 1 N proporcionó un grosero precipitado de color blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando el ácido 4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)metil] fenilborónico en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento cuantitativo.

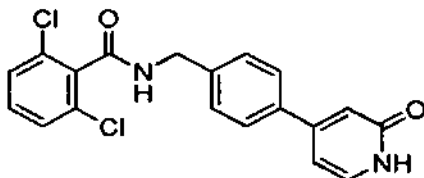
Etapas 2 - Preparación de N-[4-(2-terc-butoxi-piridin-4-il)-bencil]-2,6-dicloro-benzamida



- 5 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) (0,56 g, 0,77 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se disolvió 4-bromo-2-(t-butoxi) piridina (3,55 g, 15,4 mmol) en 20 ml de DMF y se añadió al matraz con agitación. El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadieron 10 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante dos horas. Después de enfriar, la mezcla 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 a vacío. La N-[4-(2-terc-butoxi-piridin-4-il)-bencil]-2,6-dicloro-benzamida en bruto se purificó adicionalmente mediante una cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexona/acetato de etilo 1:1).

Etapas 3 - Preparación de 2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-bencil]-benzamida

15



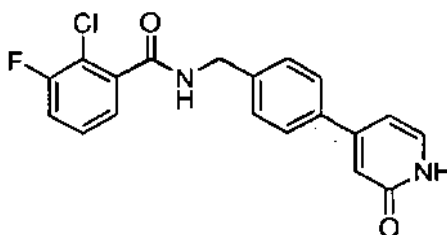
- 20 Se disolvió N-[4-(2-terc-butoxi-piridin-4-il)-bencil]-2,6-dicloro-benzamida en 30 ml de diclorometona y 12 ml de ácido fórmico al 98 %. La mezcla se agitó a 40 °C durante tres horas, tras lo cual los componentes volátiles se evaporaron a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó proporcionando la 2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-bencil]-benzamida (4,34 g, rendimiento del 75,5 % en dos etapas) en forma de un polvo de color blanco. $C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_2$; MS m/z: 373 (MH^+) RMN 1H (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).

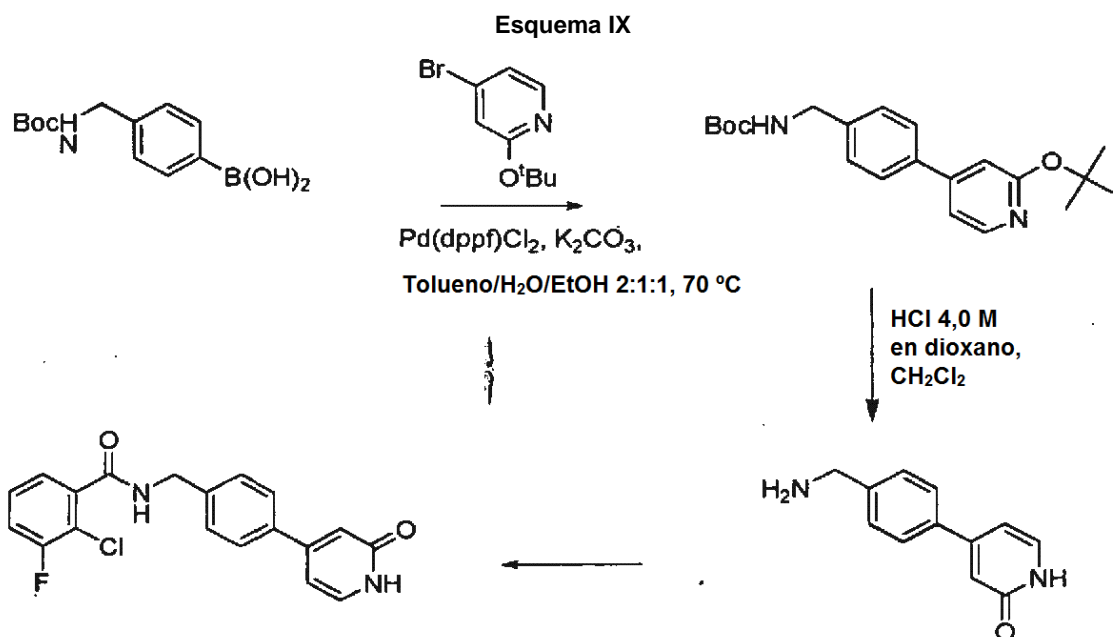
25

Ejemplo 3 (DE REFERENCIA)

A. Preparación de 2-cloro-3 fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil) benzamida (3) de acuerdo con la ruta de síntesis del Esquema III:

30





Etapa 1 - Preparación de 4-(4-(aminometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

5 A una solución de ácido 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil) fenilborónico (1 g, 3,98 mmol), carbonato de potasio (1,1 g, 7,96 mmol), 4-bromo-2-(*t*-butoxi) piridina (1,1 g, 4,78 mmol) en tolueno desgasificado/EtOH/agua (2:1:1) (6 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,14 g, 0,199 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 75 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla, se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo 95:5) para producir el 4-(2-*tert*-butoxipiridin-4-il) bencilcarbamato de *tert*-butilo (1). MS encontrado para C₂₁H₂₈N₂O₃ como (M + H)⁺ 356,8. Al anterior compuesto protegido por 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 la ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter y los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con éter y se secaron para dar la 4-(4-(aminometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (2) en forma de la sal de clorhidrato. C₁₂H₁₂N₂O 201,0 (M + 1).

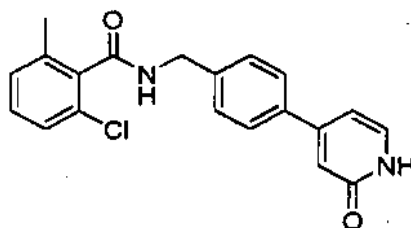
Etapa 2 - Preparación de 2-cloro-3-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) bencil) benzamida

20 A la anterior amina (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 la 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 para dar la 2-cloro-3-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil) benzamida.

25 MS encontrado para C₁₉H₁₄ClFN₂O₂ como (M + H)⁺ 357,1 RMN ¹H (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ: 11,56 (a, 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, 1 H), 6,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

B. Preparación de compuestos adicionales de Fórmula (I) de acuerdo con la ruta de síntesis del Esquema III:

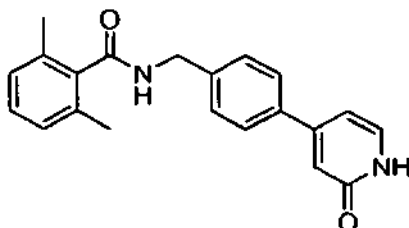
30 *Preparación de 2-cloro-6-metil-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4 il) bencil) benzamida (4):*



35 El Compuesto (4) se preparó mediante el uso de un procedimiento similar al descrito para el Compuesto (3) con los materiales de partida apropiados. MS encontrado para C₂₀H₁₇ClN₂O₂ como (M + H)⁺ 353,1 RMN ¹H (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ: 11,54 (a, 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).

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

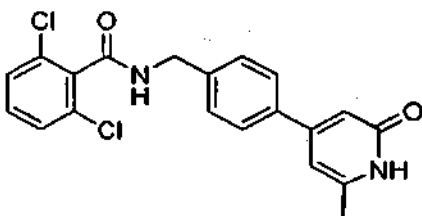


5

El Compuesto (5) se preparó mediante el uso de un procedimiento similar al descrito para el Compuesto (3) con los materiales de partida apropiados. MS encontrado para $C_{21}H_{20}N_2O_2$ como $(M + H)^+$ 353,1 RMN 1H (400 MHz, *dms*-*d*₆): δ : 11,55 (a, 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).

10

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

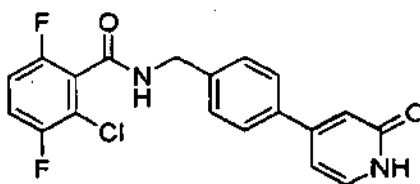


15

El Compuesto (6) se preparó mediante el uso de un procedimiento similar al descrito para el Compuesto (3) con los materiales de partida apropiados. RMN 1H (DMSO) δ : 11,55 (a, 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^+).

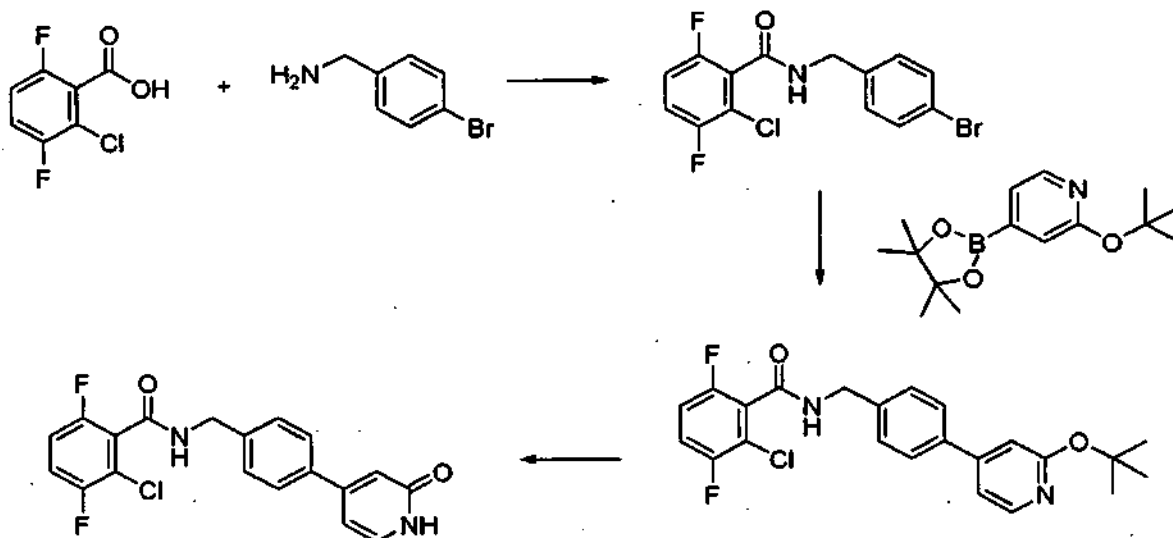
20 Ejemplo 4 (DE REFERENCIA)

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



25

Esquema X



5 *Etapa 1 - Preparación de N-(4-bromobencil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida:*

Se combinaron clorhidrato de (4-bromofenil) metanamina (0,5 g, 2,25 mmol), ácido 2-cloro-3,6-difluorobenzoico (0,52 g, 2,7 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamino (HATU) (1,2 g, 2,7 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,75 mmol) en DMF (6 ml) y después se agitó a la 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 de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió en acetonitrilo caliente y después se filtró para tener el compuesto puro *N*-(4-bromobencil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida.

15 *Etapa 2 - Preparación de 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina:*

Se disolvieron 4-bromo-2-terc-butoxipiridina (1,0 g, 4,34 mmol), pinacolbora (1,32 g, 5,2 mmol), acetato de potasio (1,28 g, 5,2 mmol) y [1,1' bis(difenilfosfino(ferroceno] dicloropaladio (II) (0,318 g, 0,52 mmol) en DMF desgasificada (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 a vacío. Los sólidos se purificaron mediante una columna (hexona:EtOAc, 3:1) para producir el compuesto puro 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina.

25 *Etapa 3 - Preparación de N-(4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)encil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida:*

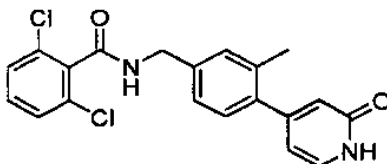
Se disolvieron el compuesto *N*-(4-bromobencil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida (0,2 g, 0,55 mmol), 2-terc-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina (0,17 g, 0,6 mmol), Cs₂CO₃ (0,54 g, 1,65 mmol), y [1,1' bis(difenilfosfino(ferroceno]dicloro paladio (II) (40 mg, 0,05 mmol) en DMF desgasificada (3 ml) y H₂O (1,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo mediante el burbujeo de nitrógeno a su través 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 a vacío. El producto en bruto se calentó en acetonitrilo y los sólidos se filtraron para obtener el compuesto puro *N*-(4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)encil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El compuesto *N*-(4-(2-terc-butoxipiridin-4-il)encil)-2-cloro-3,6-difluorobenzamida se redisolvió en DCM (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y después se purificó mediante una cromatografía en fase inversa para proporcionar la 2-cloro-3,6-difluoro-*N*-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida.

MS encontrado para C₁₉H₁₃ClF₂N₂O₂ como (M + H)⁺ 377,16 RMN ¹H (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): RMN ¹H (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. Preparación de compuestos adicionales de Fórmula (I) de acuerdo con la ruta de síntesis del Esquema IV:

Preparación de 2,6-dicloro-N-(3-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil)benzamida (8):



5

Etapa 1 - Preparación de N-(4-bromo-3-metilencil)-2,6-diclorobenzamida:

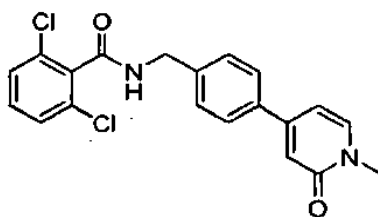
Se combinaron 4-bromo-3-metilfenil metanamina (0,1 g, 0,5 mmol), ácido 2,6-diclorobenzoico (0,11 g, 0,6 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamino (HATU) (0,23 g, 0,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,25 mmol) en DMF (3 ml) y después se agitaron a la temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. El compuesto se precipitó mediante la adición de agua y de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los precipitados se recogieron por filtración y después se resuspendieron en acetonitrilo caliente. Cuando la solución se enfrió, los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto puro N-(4-bromo-3-metilencil)-2,6-diclorobenzamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2 - Preparación de 2,6-dicloro-N-(3-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil)benzamida

Se disolvieron N-(4-bromo-3-metilencil)-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), [1,1' bis(difenilfosfino(ferroceno) dicloropaladio (II) (25 mg, 0,035 mmol) en DMF desgasificada (3 ml) y H₂O (1,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo mediante el burbujeo de nitrógeno a su través durante 15 min, 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 a vacío. El sólido resultante se purificó mediante una cromatografía de fase inversa para proporcionar la 2,6-dicloro-N-(3-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil)benzamida.

MS encontrado para C₂₀H₁₆Cl₂N₂O₂ como (M + H)⁺ 389,13 RMN ¹H (400 MHz, dms_o-d₆): RMN ¹H (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).

Preparación de 2,6-dicloro-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil)benzamida (9):

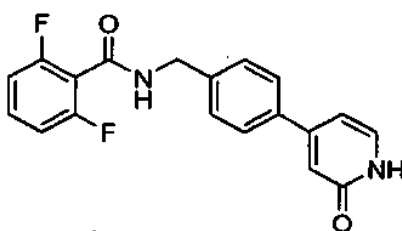


35

El Compuesto (9) se preparó mediante el uso de un procedimiento similar al descrito para el Compuesto (8) con los materiales de partida apropiados. MS encontrado para C₂₀H₁₆Cl₂N₂O₂: 387 (MH⁺); RMN ¹H (DMSO-d₆): 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).

40

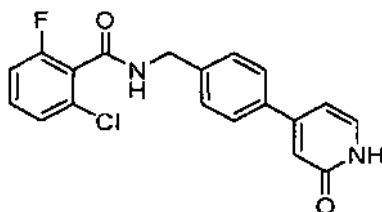
Preparación de 2,6-difluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil)benzamida (10):



El Compuesto (10) se preparó mediante el uso de un procedimiento similar al descrito para el Compuesto (8) con los materiales de partida apropiados. MS encontrado para $C_{19}H_{14}F_2N_2O_2$: 341 (MH^+); RMN 1H (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).

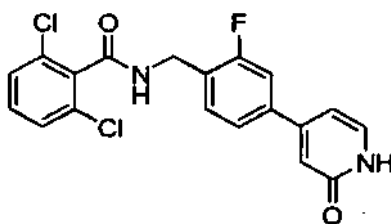
5

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



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

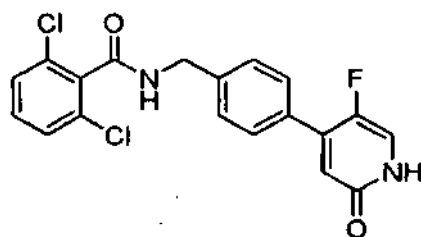
15 Preparación de 2,6-dicloro-N-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil)benzamida (12):



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

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

25

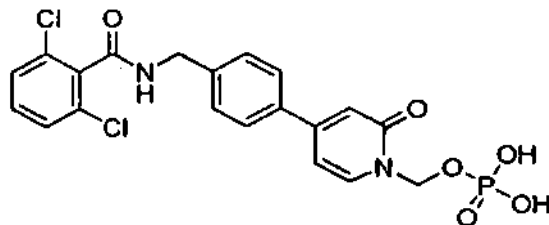


30 El Compuesto (13) se preparó mediante el uso de un procedimiento similar al descrito para el Compuesto (8) con los materiales de partida apropiados. MS encontrado para $C_{19}H_{13}Cl_2FN_2O_2$: 391 (MH^+); RMN 1H (DMSO- d_6): δ 11,27 (s, 1H), δ 9,23 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), δ 7,80 (d, $J = 4,0$ Hz,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

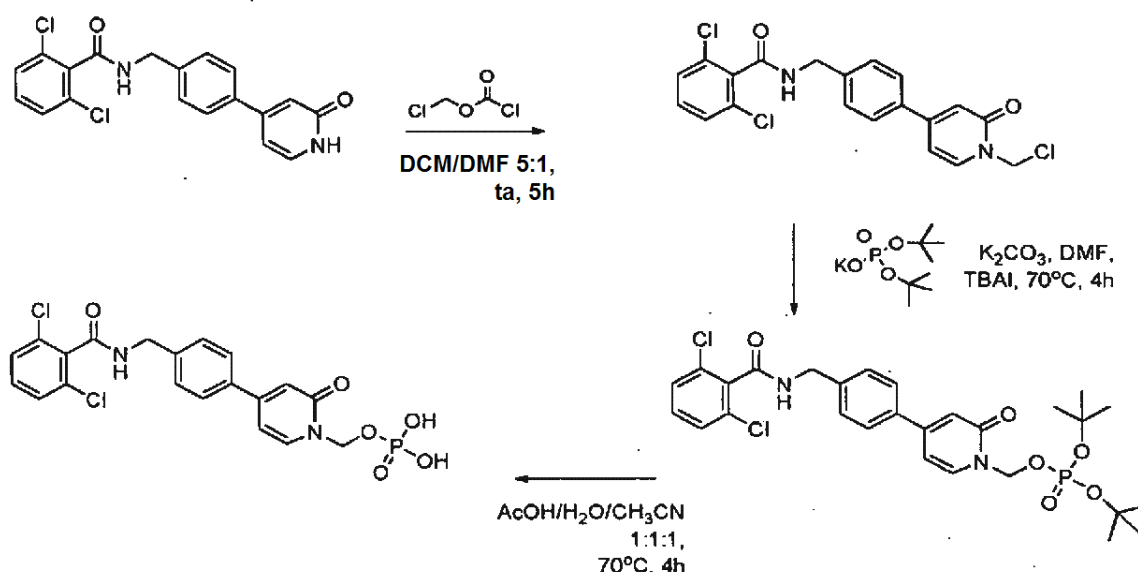
Ejemplo 5 (DE REFERENCIA)

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

5



Esquema XI

10 *Etapa 1 - Preparación de 2,6-dicloro-N-[4-(1-clorometil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-bencil]-benzamida*

Se suspendió 2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-bencil]-benzamida (1,62 g, 4,34 mmol) en 15 ml diclorometona. Se añadió cloroformiato de clorometilo (0,672 g, 5,21 mmol) seguido de 3 ml de DMF. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante cinco horas. Después de diluir con 200 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. La 2,6-dicloro-N-[4-(1-clorometil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-bencil]-benzamida en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

20 *Etapa 2 - Preparación del di-terc-butil éster 4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil éster del ácido fosfórico*

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

25

30 *Etapa 3 - Preparación del mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil) éster del ácido fosfórico*

El di-terc-butil éster 4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil éster del 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 a vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de DMF. Una lenta adición de acetonitrilo (~ 60 ml) precipitó el producto, que se filtró, se lavó con más acetonitrilo y se

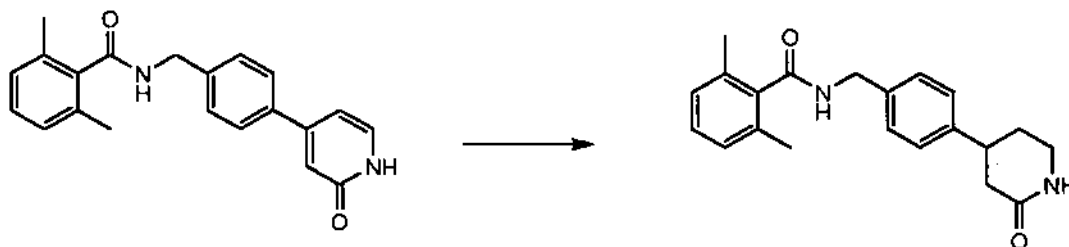
35

secó, proporcionando el mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil) éster del ácido fosfórico (1,17 g, 56 % en tres etapas) en forma de un polvo de color blanco.

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

Ejemplo 6

10 2,6-dimetil-N-(4-(2-oxopiperidin-4-il)bencil) benzamida



15 A una solución de 2,6-dimetil-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)bencil) benzamida (véase el compuesto 5 del ejemplo 3 B) 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 una almohadilla de celite y se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se concentró después y se sometió a cromatografía (SiO₂, 3 - 15 % de EtOAc/MeOH) para proporcionar el compuesto del título. MS encontrado para C₂₁H₂₄N₂O₂ como (M + H)⁺ 337,1 RMN ¹H (400 MHz, *dms**o*-*d*₆): δ: 8,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 7,52 (s, 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

25 Se prepararon cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 8 (DE REFERENCIA)

30 Se preparó un comprimido de un compuesto de Fórmula (I) mediante el uso de los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

35 Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos.

Ejemplo 9

Se prepara una formulación en polvo seco para inhalador que contiene los siguientes componentes:

Ingrediente	% en peso
Principio activo	5
Lactosa	95

40 El principio activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

Ejemplo 10

Se preparan comprimidos que contienen cada uno 30 mg del principio activo como sigue:

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

5 El principio activo, el almidón y la celulosa se hacen pasar a través de un tamiz de EE. UU. de malla n.º 20 y se mezclan concienzudamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que a continuación se hacen pasar a través de un tamiz de EE. UU. de malla n.º 16. Los gránulos así producidos se secan a entre 50 °C y 60 °C y se hacen pasar a través de un tamiz de EE. UU. de malla n.º 16. El carboximetil almidón de sodio, el magnesio estearato y del talco, que previamente se han hecho pasar a través de un tamiz de EE. UU. de malla n.º 30, se añaden después a los gránulos que, después de mezclar, se comprimen en una máquina de comprimir para producir comprimidos que pesan cada uno 120 mg.

Ejemplo 11

15 Los supositorios, que contienen cada uno 25 mg del principio activo, se elaboran como sigue:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2,000 mg

20 El principio activo se hace pasar a través de un tamiz de EE. UU. de malla n.º 60 y se suspenden los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos mediante el uso de un calentamiento mínimo si fuera necesario. La mezcla se vierte a continuación en un molde para supositorios con una capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

Ejemplo 12

25 Las suspensiones, que contienen cada una 50 mg del principio activo por dosis de 5,0 ml, se elaboran como sigue:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	50,0 mg
Goma xántica	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	q. v.
Agua purificada hasta	5,0 ml

30 El principio activo, la sacarosa y la goma xántica se mezclan, se hacen pasar a través de un tamiz de EE. UU. de malla n.º 10, y después se mezclan con una solución elaborada previamente de la celulosa microcristalina y la carboximetil celulosa de sodio en agua. Se diluyen el benzoato de sodio, el aroma y el color con un poco de agua y se añaden con agitación. Después se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

Ejemplo 13

35 Una formulación subcutánea puede prepararse como sigue:

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

Ejemplo 14

40 Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

ES 2 656 716 T3

Ingredientes	Cantidad
Principio activo	2,0 mg/ml
Manitol, USP	50 mg/ml
Glucónico ácido, USP	c. s. (pH 5 - 6)
Agua (destilada, estéril)	c. s. para 1,0 ml
Nitrógeno gaseoso, NF	c. s.

Ejemplo 15

Se prepara una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

5

Ingredientes	Gramos
Principio activo	0,01 - 1
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Aceite mineral	5,0
Vaselina	0,10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (butilhidroxianisol)	0,01
Agua	c. s. para 100

Todos los ingredientes anteriores excepto el agua se combinan y se calientan a 60 °C con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y después se añade agua en c. s. para 100 g.

10

Ejemplo 16

Composición de liberación sostenida

Ingrediente	Intervalo de peso (%)	Intervalo 1 (%)	Intervalo 2 (%)
Principio activo	50 - 95	70 - 90	75
Celulosa microcristalina (relleno)	1 - 35	5 - 15	0,6
Copolímeros de ácido metacrílico	1 - 35	5 - 12,5	10,0
Hidróxido de sodio	0,1 - 1,0	0,2 - 0,6	0,4
Hidroxipropil metil celulosa	0,5 - 5,0	1 - 3	2,0
Estearato de magnesio	0,5 - 5,0	1 - 3	2,0

15

Las formulaciones de liberación sostenida se preparan como sigue: se mezclan íntimamente el compuesto y el aglutinante dependiente del pH y cualquier excipiente opcional (mezcla en seco). La mezcla mezclada en seco se granula después en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que es pulverizada sobre el polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con los lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio) y se comprime en comprimidos. Algunas soluciones acuosas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio o de potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en agua (que contienen opcionalmente hasta un 25 % de disolventes miscibles con agua, tales como alcoholes inferiores).

20

Los comprimidos resultantes pueden ser recubiertos con un agente formador de película opcional, para su identificación y con el fin de enmascarar el sabor y para mejorar la facilidad de ingestión. El agente formador de película estará presente normalmente en una cantidad que varía entre el 2 % y el 4 % del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen hidroxipropil metil celulosa, copolímeros de metacrilato catiónicos (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metil-butilo - Eudragit® E - Rohm. Pharma) y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes complementarios.

30

Los comprimidos tienen preferentemente una dureza suficiente para soportar una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los compuestos incluirán entre 300 y 1.100 mg de base libre del compuesto. Preferentemente, los comprimidos incluirán cantidades de la base libre del compuesto que varían entre aproximadamente 10 - 200 mg, 100 - 300 mg o 400 - 600 mg.

35

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

40

Ejemplo 17 (DE REFERENCIA)**Ensayos de la ALDH2**

- 5 Las mezclas de reacción estándar de la ALDH2 contenían formaldehído 150 μ M, NAD⁺ 2,5 mM, MgCl₂ 10 mM y ALDH2 recombinante humana 10 nM en tampón Hepes 50 mM, a pH 7,4, Tween 20 al 0,01 % en un volumen final de 50 μ l mediante el uso de placas de 384 pocillos. Después de 60 min de preincubación del compuesto con ALDH2 y formaldehído, la reacción se inició mediante la adición de NAD⁺ y la mezcla de reacción se dejó proceder durante 90 minutos. La actividad de la enzima se determinó mediante la monitorización de la formación de NADH mediante el uso de un lector Perkin-Elmer Envision con unas longitudes de onda de excitación y de emisión establecidas a 340 y a 460 nm, respectivamente.

Ensayos de la MAO-A y de la MAO-B

- 15 Los ensayos de la MAO incluían el sustrato luminógeno de la MAO, tampones de reacción, la detección de la Luciferina y el tampón de reconstitución con esterasa. Las mezclas de reacción estándar de MAO incluían MAO-A (2 μ g) o MAO-B (10 μ g) contenidas en microsomas, sustrato 160 μ M para la MAO-A o sustrato 16 μ M para la MAO-B, tampón de MAO-A (tampón Hepes 100 mM, a pH 7,5, glicerol al 5 %) o tampón de MAO-B (Hepes 100 mM, a pH 7,5, glicerol al 5 %, dimetilsulfóxido al 10 %) en un volumen final de 30 μ l. Después de 20 minutos de preincubación de la enzima con los compuestos, la reacción se inició mediante la adición de los sustratos enzimáticos, y la reacción se dejó proceder durante 60 minutos. Después se añadió el reactivo de detección de Luciferina reconstituido (30 μ l) para detener simultáneamente la reacción de la MAO y convertir el derivado del éster de metilo en 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 mediante el uso de un lector Perkin-Elmer Envision.

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

$$Ki = CI_{50} / [1 + (\text{concentración de sustrato} / Km)]$$

30

Los datos representativos de varios compuestos se presentan a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1 - INHIBICIÓN DE LA ALDH-2 Y DE LA MAO				
NÚMERO	COMPUESTO	CI_{50} de la HALDH2 NM	CI_{50} de la HMAO-A μ M	CI_{50} de la HMAO-B μ M
1	2,6-dicloro-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	63	> 130	> 130
2	2,6-dicloro-N-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-encil]-benzamida	102	> 130	> 130
3	2-cloro-3-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	215	> 130	> 130
4	2-cloro-6-metil-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	23	> 130	> 130
5	2,6-dimetil-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	166	> 130	> 130
6	2,6-dicloro-N-[4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-encil]-benzamida	1113	> 130	> 130
7	2-cloro-3,6-difluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	464	> 130	> 130
8	2,6-dicloro-N-(3-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	480	> 130	> 130
9	2,6-dicloro-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	2.093	> 130	> 130
10	2,6-difluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	890	> 130	> 130
11	2-cloro-6-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	379	> 130	> 130
12	2,6-dicloro-N-(2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	304	> 130	> 130
13	2,6-dicloro-N-(4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)encil) benzamida	25	> 130	> 130

14	mono-(4-{4-[(2,6-dicloro-benzoilamino)-metil]-fenil}-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil) éster del ácido fosfórico	> 100.00,00	> 129,51	> 130
----	--	-------------	----------	-------

Los datos anteriores sugieren que estos compuestos inhiben generalmente la enzima ALDH2 con una CI_{50} de menos de 1 μ M.

5 Ejemplo 18 (DE REFERENCIA)

Reducción de la dependencia del alcohol

Animales: las razas de ratas con preferencia por el alcohol son alojadas individualmente en jaulas de malla de cable de acero inoxidable (26' 34'20 cm) a una temperatura constante de 21 ± 1 °C y en un ciclo de inversión de 12 horas de luz -12 horas de oscuridad (oscuridad entre 10:00 - 22:00). Estas ratas consumen significativamente más alcohol que sus respectivas razas de control: las ratas criadas selectivamente sin preferencia por el alcohol (NP), las ratas con un bajo consumo de alcohol (LAD) y las ratas Wistar. Las ratas FH y P derivan de las ratas Wistar. Se proporcionan agua y alimentos (Agway Prolab Rat/Mouse/Hamster 3000 formula, Agway, Syracuse, EE. UU.) *ad lib*.

Establecimiento de la situación inicial: siguiendo el método habitual (Murphy et al., 1988; Rezvani y Grady, 1994; Rezvani et al., 1995), a las ratas con preferencia por el alcohol se les proporciona acceso de 1 día a agua en un tubo Richter seguido de 3 días de acceso libre a una solución de etanol al 10 % (v/v) administrada como la única fuente de líquido. A continuación, a las ratas se les ofrece la elección entre alcohol y agua durante el resto del estudio. Todos los experimentos implican 24 horas de acceso libre a alimentos, agua y alcohol en un paradigma de elección de dos frascos.

Protocolo experimental: después del establecimiento de una situación inicial estable para la ingesta de alcohol y de agua, los animales se mantienen con un acceso continuo a alcohol y a agua a través de un paradigma de elección de dos frascos durante aproximadamente 2 meses. Después las ratas recibieron una única inyección i.p. del vehículo salino o de un compuesto de ensayo a las 09:30 am. Las ingestas de alcohol y de agua se miden 6 y 24 horas después de la inyección. La ingesta de alimentos se mide 24 horas después de la inyección.

Administración sistémica crónica: se lleva a cabo un experimento crónico con ratas adultas P macho. Después del establecimiento de unas situaciones iniciales estables para la ingesta de alcohol y de agua, y siguiendo un diseño cruzado, se administra el fármaco de prueba o el vehículo i.p. una vez al día durante 10 días consecutivos. Las ingestas de alcohol y de agua se miden 6 y 24 horas después del tratamiento, mientras que la ingesta de alimentos se mide 24 horas después del tratamiento. Cada rata recibe ambos tratamientos, y se impone un periodo de desintoxicación de 3 días entre los tratamientos.

Análisis estadístico: los resultados se expresan como la media \pm el error estándar de la media (EEM). La ingesta de alcohol (g/kg) se calcula multiplicando el volumen de alcohol consumido por un 10 % y 0,7893 (densidad del etanol)/peso corporal del animal en kg. La preferencia por el alcohol, expresada en forma de 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 determinan mediante el uso del análisis de la varianza, seguido de una prueba de la t protegida de Newman-Keuls.

Autoadministración de alcohol en la rata

Las ratas macho con preferencia por el alcohol (iP) fueron entrenadas para que se autoadministraran diariamente (de lunes a viernes) alcohol (10 % v/v) con condicionamientos operantes. Se usó una proporción fija de 3 (FR3), en la que las ratas tenían que presionar una palanca 3 veces para conseguir una gota de alcohol durante sesiones de 20 min (Cowen et al, 2005a; Cowen et al., 2005b; Lawrence et al., 2006). La disponibilidad del alcohol estaba condicionada por la presencia de una señal olfativa (2 gotas de esencia de vainilla, colocada sobre el lecho de la cámara operante directamente bajo la palanca activa), más un estímulo luminoso de 1 s cuando se obtenía la FR3. En cada sesión se registraron las respuestas totales al alcohol y al agua. Después de la adquisición del comportamiento de presionar la palanca y una autoadministración estable de alcohol, a las ratas se les administró por vía oral el vehículo o el compuesto del Ejemplo 5 (5, 10 y 30 mg-eq/kg) 1 h antes de cada sesión en un orden compensado. Cada rata recibió todas las dosis de fármaco y de vehículo una vez por semana en un orden asignado aleatoriamente. El Compuesto del Ejemplo 5 a 10 y a 30 mg-eq/kg disminuyó significativamente el número de presiones de la palanca para conseguir alcohol (Figura 1).

Ejemplo 19 (DE REFERENCIA)

Reducción de la dependencia y de la recaída en el consumo de cocaína

Se usa cocaína intravenosa (0,35 mg/kg/iny) en un modelo de autoadministración y de rehabilitación operante en ratas. En este modelo, las ratas adictas a la cocaína presionaban repetidamente una palanca para obtener una dosis intravenosa (iv) de cocaína. Cuando se retira la cocaína, las ratas dejan de presionar la palanca. Sin embargo, las

ratas vuelven a presionar la palanca para conseguir cocaína (rehabituación) si se someten a una pequeña dosis (10 mg/kg) intraperitoneal (ip) de cocaína que normalmente no tiene ningún efecto en los animales sin tratar. Este es un modelo animal válido de recaída en seres humanos adictos a la cocaína, y ensaya la capacidad de los compuestos de Fórmula (I) de bloquear el ansia y la recaída en el consumo de cocaína.

Se usan ratas macho Sprague-Dawley con una cateterización en la vena yugular. A las ratas se les presenta la elección de dos palancas en la cámara de ensayo/entrenamiento. La pulsación de la palanca activada da como resultado la administración de un refuerzo de cocaína, mientras que la pulsación de la palanca inactiva no da como resultado un refuerzo. Durante la sesión de entrenamiento inicial 1 con una proporción fija (FR) de 15 horas (FR1 representa que una pulsación de la palanca es igual a la administración de un refuerzo), se adhiere con cinta una pella de comida a la palanca activa para facilitar la pulsación de la palanca, y cada pulsación de la palanca activa da como resultado la administración de una única pella de alimento de 45 mg (Noyes Lancaster, NH). Al día siguiente, el refuerzo se cambia a la pulsación de la palanca FR1 para conseguir cocaína (0,35 mg/kg/iny., administrada en 0,27 s). El refuerzo de cocaína es administrado con un esquema modificado de FR1 de forma que cada infusión de fármaco está acompañada por la iluminación de un estímulo sobre la palanca activa y una pausa de 20 segundos durante la cual se cuentan las pulsaciones de la palanca activa pero que no dan como resultado la administración del refuerzo. Después de 20 segundos se apaga el estímulo luminoso y de nuevo la primera pulsación de la palanca da como resultado la administración del fármaco. La pulsación de la palanca inactiva no tiene ninguna consecuencia. Las sesiones de entrenamiento diarias de cada grupo duran 2 horas, o hasta que un sujeto consigue 200 infusiones de la droga, lo que se produzca primero. Los sujetos permanecen en un modo de entrenamiento de autoadministración del fármaco hasta que se cumpla el criterio de adquisición (las pulsaciones medias de la palanca activa variaban en < 10 % durante 3 días consecutivos de entrenamiento). Esto tarda normalmente 10 - 14 días.

Extinción y rehabilitación

Para los experimentos de extinción y de rehabilitación, se requiere que las ratas muestren una respuesta estable (con una variabilidad no mayor del 15 % en 2 sesiones consecutivas) en el esquema de refuerzo FR1. Después de conseguir estos criterios, comienzan los procedimientos de extinción, de forma que las pulsaciones sobre la palanca ya no dan como resultado la administración del refuerzo. Cuando el promedio de respuestas a lo largo de tres sesiones de extinción consecutivas está en el 15 % de la respuesta durante el mantenimiento, se ensaya la rehabilitación de los sujetos. En los animales del experimento con cocaína, la restauración se ceba con una inyección no contingente de cocaína (10 mg/kg ip) inmediatamente antes de la sesión de rehabilitación. Con objeto de aumentar la potencia estadística y disminuir por tanto el uso del animal, se inicia un segundo periodo de extinción 3 - 4 días después del primero, lo que permite comparaciones intrasujetos adicionales. Los experimentos usan un entrenamiento en tres sesiones y un método de ensayo en el que los animales son entrenados para que se autoadministraren el fármaco. Su comportamiento es después extinguido y a continuación se ceba una rehabilitación en diferentes días.

Resultados: efecto de los compuestos de Fórmula (I) sobre la recaída inducida por cocaína

Las inyecciones ip de los compuestos de Fórmula (I) bloquean de una forma dependiente de la dosis la recaída en el consumo de cocaína. Los animales son entrenados para que se autoadministraren cocaína (0,35 mg/kg/iny) hasta que alcanzan una respuesta estable. Después son entrenados en las mismas cámaras, pero sin cocaína disponible. Una vez que dejan caer las palancas de pulsación en respuesta a un nivel mínimo (extinción), se les administra una dosis de cebado de cocaína (10 mg/kg) y consecuentemente su respuesta de pulsación de la palanca aumenta significativamente (recaída). Los mismos animales que reciben los compuestos eficaces de Fórmula (I) antes de la inyección de cebado de cocaína no muestran un aumento en sus respuestas de pulsación de la palanca (no recaen).

Rehabilitación a la señal de cocaína en rata

El entrenamiento de las ratas macho Sprague Dawley (SD) tuvo lugar en 3 etapas individuales. En primer lugar, durante la autoadministración, los animales fueron entrenados para que pulsen la palanca de la cocaína con la presentación simultánea de una señal asociada a la administración del fármaco. Las ratas que alcanzaron los criterios de adicción fueron incluidas en el estudio. A continuación, durante la extinción de la señal, el comportamiento dependiente de la señal de la cocaína se extinguió. Finalmente, durante la rehabilitación a la señal de cocaína, se ensayó el efecto de los compuestos sobre la pulsación de la palanca durante la presentación de la señal (**Fig. 2**).

Autoadministración de cocaína

Las ratas se entrenaron para que se autoadministraran cocaína i.v. (0,35 mg/kg/inyección) diariamente (de lunes a viernes) en unas cámaras operantes estándar con palancas retráctiles (Coulbourn Instruments, PA). Durante la sesión diaria de 2 h, las ratas recibieron una infusión de 0,05 ml de 0,35 mg/kg de cocaína cada vez que se pulsaba la palanca activa. Se encendía una señal luminosa y acústica durante 2 s junto con la activación de una bomba que administraba la solución de cocaína. Se requería que las ratas mantuvieran una velocidad de infusión de $\geq 20+$ al 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

5 Durante las sesiones de extinción, las pulsaciones sobre la palanca ya no producían la infusión de cocaína, y la señal luminosa/auditiva estaba ausente. Las ratas recibieron un máximo de 15 sesiones de extinción. Se consideró que las ratas habían extinguido su comportamiento cuanto durante 2 sesiones consecutivas mostraban un promedio de < 15 pulsaciones sobre la palanca activa o un 30 % del número de respuestas por sesión de las que se produjeron durante las últimas 2 sesiones de autoadministración de cocaína, lo primero que se produjera.

10

Rehabituación a la señal de cocaína

15 Al día siguiente después de alcanzar los criterios de extinción, las ratas se trataron por vía oral con vehículo (Formulación 2B: 25 % de PEG400/5 % de Vit E TPGS/1 % de SLS/69 % de agua con un 0,5 % de Metocel) o con fármaco (el compuesto del Ejemplo 2 o el compuesto del Ejemplo 5) antes de la sesión de rehabilitación a la señal. La rehabilitación a la señal comenzó con una señal auditiva y luminosa. Esta sesión de 2 h era idéntica a la sesión de autoadministración (señal luminosa y auditiva presente durante la pulsación de la palanca activa) excepto porque no se administraba cocaína. El número de pulsaciones de la palanca activa se comparó con la respuesta a la palanca de extinción. Esto se considera una medida de la rehabilitación. Al día siguiente, las ratas fueron devueltas a las sesiones de extinción durante al menos 2 o 3 sesiones más. A continuación las ratas recibieron una segunda y última sesión de rehabilitación con un tratamiento opuesto al recibido en la primera sesión de rehabilitación (tratamiento con vehículo o con fármaco). Cuando a las ratas pretratadas con vehículo se les presentan las señales asociadas con la disponibilidad de cocaína, aumenta significativamente el número de pulsaciones en la palanca. La presentación de luz/señal auditiva desencadena esta respuesta y es interpretada como una medida de la rehabilitación a pesar de que la cocaína ya no está disponible.

25

30 El Compuesto del Ejemplo 2 redujo significativamente la rehabilitación inducida por la señal de cocaína en ratas SD en un 69 %, en un 72 % y en un 86 % a 5, a 10 y a 30 mg/kg, respectivamente, en comparación con el vehículo (**Figura 3**). Un ANOVA reveló un efecto significativo del tratamiento sobre el número de pulsaciones de la palanca. Se observó un efecto significativo del tratamiento para todas las dosis ensayadas ($p < 0,001$). Las comparaciones de Fisher post-hoc demostraron que las ratas tratadas con vehículo antes de la sesión de reaparición de la señal tenían un aumento significativo en el número de pulsaciones de la 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 rehabilitación a la señal, las ratas disminuyeron significativamente las respuestas de pulsaciones de la 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.

35

40 El compuesto profármaco del Ejemplo 5 era eficaz a 5, a 10 y a 30 mg-eq/kg en la rehabilitación a la señal de cocaína, con una inhibición del 59 %, del 55 % y del 50 %, respectivamente (**Figura 4**). A la menor dosis ensayada, 2,5 mg-eq/kg, el efecto no era significativamente diferente del vehículo.

45

50 El Compuesto del Ejemplo 5 redujo la rehabilitación a la cocaína inducida por la señal en ratas SD. Se registró el número de pulsaciones de la palanca durante la sesión de 2 h de rehabilitación inducida por la señal. Un ANOVA reveló un efecto significativo del tratamiento sobre el número de pulsaciones de la palanca. Las ratas que habían extinguido la respuesta de pulsación de la palanca se trataron por vía oral con vehículo y con el compuesto del Ejemplo 5 (2,5, 5, 10 o 30 mg-eq/kg) 1 h antes de la sesión de rehabilitación inducida por la señal. Se observó un efecto significativo del tratamiento para las dosis de 2,5, de 5, de 10 y de 30 mg-eq/kg ensayadas (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 de Fisher post-hoc revelaron que las ratas tratadas con vehículo antes de la sesión de rehabilitación a la señal mostraron un aumento significativo en el número de pulsaciones de la palanca en comparación 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 rehabilitación a la señal, las ratas disminuyeron significativamente las respuestas de pulsación de la 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 de Fisher post-hoc revelaron que la dosis de 2,5 mg/kg eq no era significativamente diferente del vehículo (30 % de inhibición, $p > 0,05$, N.S.). # $p < 0,01$ en comparación con la extinción; * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ en comparación con el vehículo).

55

Ejemplo 20 (DE REFERENCIA)

Reducción de la dependencia de la nicotina

65 Material biológico: se alojan ratas macho derivadas de Wistar (de 250 - 300 g) en grupos de dos y se mantienen en un entorno de temperatura controlada con un ciclo de 12 horas: 12 horas de luz (encendida a las 0600 h - apagada a las 1800 h), desde su llegada al laboratorio. A los animales se les proporciona acceso libre a alimentos y a agua

durante un periodo de acostumbramiento de una semana. Los animales usados en los estudios de investigación son manipulados, alojados y sacrificados de acuerdo con las directrices actuales del NIH relativas al uso y al cuidado de los animales de laboratorio, y todas las normativas y directrices aplicables locales, estatales y federales. Los animales son manipulados diariamente durante varios días para desensibilizarlos frente al estrés de la manipulación antes del ensayo experimental. Los tamaños de muestra (por ejemplo, $n = 8$) son suficientes para proporcionar unas estimaciones fiables de los efectos farmacológicos.

Tratamientos farmacológicos: las ratas derivadas de Wistar reciben varias dosis de los compuestos de Fórmula (I) administradas por vía intraperitoneal (i.p.), y un compuesto de control positivo, la mecamilamina (1,5 mg/kg, por vía subcutánea (s.c.)). Los compuestos son administrados 30 minutos antes de las sesiones de SA. Los compuestos de Fórmula (I) son administrados a 2 ml/kg para la dosis de 7,5 mg/kg (3,75 mg/ml) y de 10 mg/kg (5 mg/ml), y a 3 ml/kg para la dosis de 15 mg/kg (5 mg/ml). El compuesto se disuelve en aceite de maíz (VEH) y se trata con ultrasonidos durante al menos 30 minutos, hasta 2 horas antes de la administración. La mecamilamina se disuelve en solución salina isotónica al 0,09 % y se administra a un volumen de 1 ml/kg.

Aparatos: el entrenamiento con alimentos y la autoadministración de nicotina tienen lugar en 8 cámaras operantes estándar de Coulbourn. Cada cámara está alojada en una caja de atenuación de sonidos. Las cámaras operantes están equipadas con dos palancas; ubicada 2 cm por encima del suelo, y una señal luminosa ubicada 2 cm por encima de la palanca derecha de la pared trasera de la cámara. Para el entrenamiento con alimentos se coloca una tolva de alimentos 2 cm a la izquierda/derecha de cada palanca, en el centro de la pared trasera. Se administran infusiones intravenosas en un volumen de 0,1 ml durante un intervalo de 1 segundo a través de una bomba de infusión (Razel, CT) instalada fuera de la cámara de atenuación de sonidos.

Entrenamiento con alimentos: se establece la pulsación de la palanca según se demuestra mediante el método de Hyytia et al., (1996). Inicialmente las ratas tienen el alimento restringido a 15 gramos al día (aproximadamente el 85 % de su peso corporal con alimentación libre). Después del segundo día de restricción alimentaria, las ratas son entrenadas para que respondan por comida en un programa de refuerzo de proporción fija 1 (FR1) (1 pella de alimento por cada pulsación de la palanca) con un tiempo de espera de 1 segundo (TO de 1 s) después de cada refuerzo. Las sesiones de entrenamiento se realizan dos veces al día, y los periodos de TO se incrementan gradualmente hasta 20 segundos. Una vez las ratas obtienen una situación inicial estacionaria respondiendo al programa de refuerzo de FR1-TO20s, se devuelven a una alimentación *ad libitum* antes de su preparación para la cirugía de implantación del catéter yugular intravenoso.

Cirugía: las ratas son anestesiadas con una mezcla de ketamina/xilazina y se insertan unos catéteres yugulares crónicos de silastic en la vena yugular externa y se pasan subcutáneamente hasta un conjunto de polietileno montado en la espalda del animal. El conjunto de catéter consiste en un tubo silástico de 13 cm de longitud (diámetro interno 0,31 mm; diámetro externo 0,64 mm), unido a una cánula que se dobla en un ángulo recto. La cánula está incrustada en una base de cemento dental y anclada con un cuadrado de 2 x 2 cm de malla duradera. El catéter se hace pasar subcutáneamente desde la espalda de las ratas hasta la vena yugular, donde es insertado y asegurado con una sutura de seda no absorbible. Una vez completada con éxito la cirugía, a las ratas se les proporcionan 3 - 5 días de recuperación antes de iniciar las sesiones de autoadministración. Durante el periodo de recuperación las ratas permanecen con acceso a comida *ad libitum*, y las líneas de catéter se enjuagan diariamente con 30 unidades/ml de solución salina heparinizada que contiene 66 mg/ml de Timentina para impedir la coagulación de la sangre y una infección en los catéteres.

Autoadministración de nicotina: una vez recuperadas con éxito de la cirugía de implantación del catéter, las ratas son privadas de alimento de nuevo en un 85 % de su peso corporal con alimentación libre. Una vez que comienzan las sesiones de autoadministración, los sujetos son entrenados para que se autoadministren nicotina por vía IV en sesiones de situación inicial de 1 hora, 5 días por semana, en un programa de refuerzo de FR1-TO-20, hasta que se consigue una respuesta estable. La respuesta estable se define como una variabilidad menor del 20 % a lo largo de 3 sesiones consecutivas. Después de la adquisición de una respuesta estable para la nicotina, se ensayan varias dosis de los compuestos de Fórmula (I) mediante el uso del diseño encuadrado latino intrasujeto. Se permite que las ratas se autoadministren nicotina después del tratamiento con cada dosis de los compuestos de Fórmula (I) durante 1 sesión de ensayo, y posteriormente se reajusta el momento inicial para 1 - 3 días antes de la siguiente sonda de dosis durante una sesión de autoadministración de ensayo. Después de ensayar el primer compuesto, las ratas reciben el compuesto de control positivo, la mecamilamina (1,5 mg/kg), administrada según un diseño cruzado.

Durante las sesiones SA, las ratas son lavadas con suero salino antes de cada sesión de ensayo para asegurar la permeabilidad del catéter, y se lavan de nuevo después de las sesiones de ensayo con 30 unidades/ml de solución salina heparinizada que contiene 66 mg/ml de Timentina, para impedir la coagulación de la sangre y una infección en los catéteres. Si la permeabilidad del catéter está cuestionada, según se demuestra por un cambio inesperado en la velocidad de respuesta, o por una incapacidad para extraer sangre desde el catéter, se infunden 0,1 ml de un anestésico de corta duración (Brevital). Los animales con los catéteres permeables muestran una pérdida rápida del tono muscular en 3 segundos. Las ratas cuyos catéteres ya no son permeables de acuerdo con la prueba de Brevital se eliminan del experimento.

Análisis de los datos: los datos se recogen en línea a partir de las múltiples cámaras operantes, y se notifican como el número medio de pulsaciones de la barra acumulado para la obtención de nicotina. Los datos son analizados mediante el uso del paquete estadístico StatView con un ordenador compatible con PC.

5 *Resultados: efecto de los compuestos sobre la autoadministración de nicotina:*

Las dosis crecientes de los compuestos de Fórmula (I) administradas según se ha descrito en el protocolo anterior reducen el número de pulsaciones de la barra (representadas como el número de infusiones) para obtener la administración de nicotina.

10

Autoadministración de nicotina en la rata

Tratamiento agudo

15 Se entrenaron ratas macho SD para que se autoadministraran nicotina por vía i.v. (0,03 mg/kg/iny) diariamente (de lunes a viernes) en cámaras operantes estándar con palancas retráctiles (MED Associates, Inc) como se ha publicado previamente (Levin et al., 2003; Levin et al., 2007). Durante la sesión diaria de 45 min, las ratas recibían una infusión de 0,05 ml de 0,03 mg/kg/infusión de nicotina cada vez que se pulsaba la palanca activa. Se encendía una señal luminosa y auditiva durante 0,5 s junto con la activación de una bomba que administraba la solución de nicotina. Las sesiones diarias se llevaron a cabo durante al menos 10 días antes de iniciar el ensayo con el fármaco. Se prepararon soluciones de los compuestos del Ejemplo 2 y del Ejemplo 5 recientes cada día en la Formulación 2B: 25 % de PEG400/5 % de Vit E TPGS/1 % de SLS/69 % de agua con un 0,5 % de Metocel) para una administración por vía oral. Se administraron 2 dosis del compuesto del Ejemplo en un diseño cruzado durante 1 h hora antes de cada sesión de nicotina. Cada rata recibió todas las dosis de fármaco y de vehículo en un orden asignado aleatoriamente. Las administraciones orales del fármaco se llevaron a cabo dos veces por semana. El compuesto del Ejemplo 2 a 10, a 30 y a 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 de 5 mg/kg no tuvieron efecto (**Figura 5**).

30 El Compuesto del Ejemplo 5 se ensayó en un estudio que usaba 4 grupos independientes. Cada grupo recibió bien vehículo por vía oral o bien 1 de las 3 dosis del compuesto del Ejemplo 5 (5, 10 o 30 mg-eq/kg). Las 2 dosis más altas del 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 ineficaz.

35

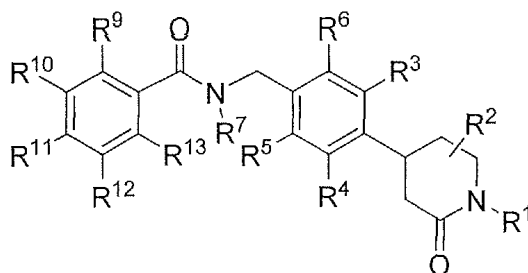
Tratamiento crónico

Una vez completado el estudio del tratamiento agudo con el compuesto del Ejemplo 5, se usaron los mismos animales para ensayar el efecto de una administración oral crónica de 7 días del compuesto del Ejemplo 5 en el modelo de autoadministración de nicotina. Las ratas se trataron por vía oral con el compuesto del Ejemplo 5 (5, 10 o 30 mg-eq/kg) o con vehículo 1 h antes de la sesión de autoadministración de nicotina durante 7 días consecutivos. El compuesto del Ejemplo 5 a 10 y a 30 mg-eq/kg redujo significativamente el número de infusiones de nicotina en comparación con el tratamiento con vehículo durante los 7 días de administración oral crónica (48 % y 62 % de inhibición, respectivamente). De forma similar al tratamiento agudo, la dosis de 5 mg = eq/kg fue ineficaz (**Figura 7**). No se produjo el desarrollo de tolerancia al efecto terapéutico durante el transcurso del estudio (datos no mostrados). Los animales de los estudios de autoadministración de nicotina tenían que alcanzar unos criterios predefinidos (por ejemplo, raza de la rata, número mínimo de infusiones de nicotina, autoadministración coherente de nicotina en la situación inicial a lo largo del estudio, catéteres iv permeables, etc.) para que fueran incluidos en el análisis.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II:



5

Fórmula II

en la que:

10 R¹ es hidrógeno, -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹) o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ inferior opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;
 cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ es independientemente hidrógeno, hidroxilo,
 -OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), -CH₂OH, -CH₂OP(O)(OR²⁰)(OR²¹), aminocarbonilo, acilo, acilamino, -O-(alquilo C₁ a C₆)-O-
 15 (alquilo C₁ a C₆), ciano, halo, -SO₂NR²⁴R²⁵, -NR²⁴R²⁵, 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 heterocicliilo opcionalmente sustituido;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
 cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente Na⁺, Li⁺, K⁺, hidrógeno, alquilo C₁₋₆; o R²⁰ y R²¹ pueden
 20 combinarse para representar un único catión divalente de Zn²⁺, Ca²⁺ o Mg²⁺.
 cada uno de R²⁴ y R²⁵ se elige independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o cuando se combinan junto
 con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo; o
 una sal, un éster, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero de los mismos
 farmacéuticamente aceptables.

25

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halo.

30

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de R⁹ y R¹³ no es hidrógeno.

35

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de R⁹ y R¹³ es halo o alquilo C₁₋₆.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R⁹ y R¹³ es independientemente cloro o metilo.

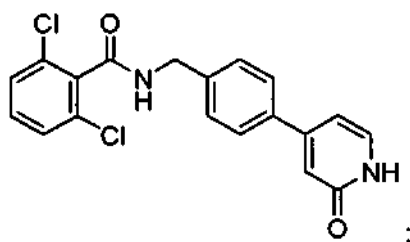
40

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R¹⁰ y R¹² es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o metilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno hidrógeno.

45

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la estructura es:



o una sal, un éster o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es 2,6-dimetil-N-(4-(2-oxopiperidin-4-il)bencil)benzamida.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de la dependencia química de un agente productor de dopamina, para uso en la disminución del consumo de alcohol en un mamífero o para su uso en el tratamiento de la obesidad en un mamífero.
- 10 14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que el agente productor de dopamina se selecciona de entre el grupo que consiste en cocaína, opiáceos, anfetaminas, nicotina y alcohol.
- 15 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia, opcionalmente para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la adicción a los agentes productores de dopamina.

Figura 1:

El Compuesto del Ejemplo 5 por vía oral redujo significativamente la autoadministración de alcohol

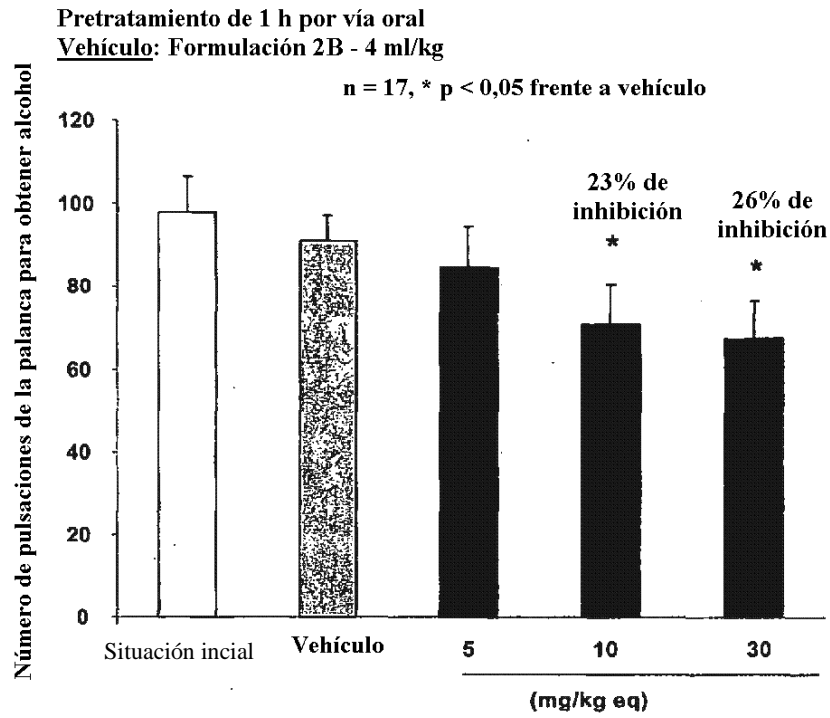


Figura 2

Diseño del estudio de rehabilitación a la señal de cocaína

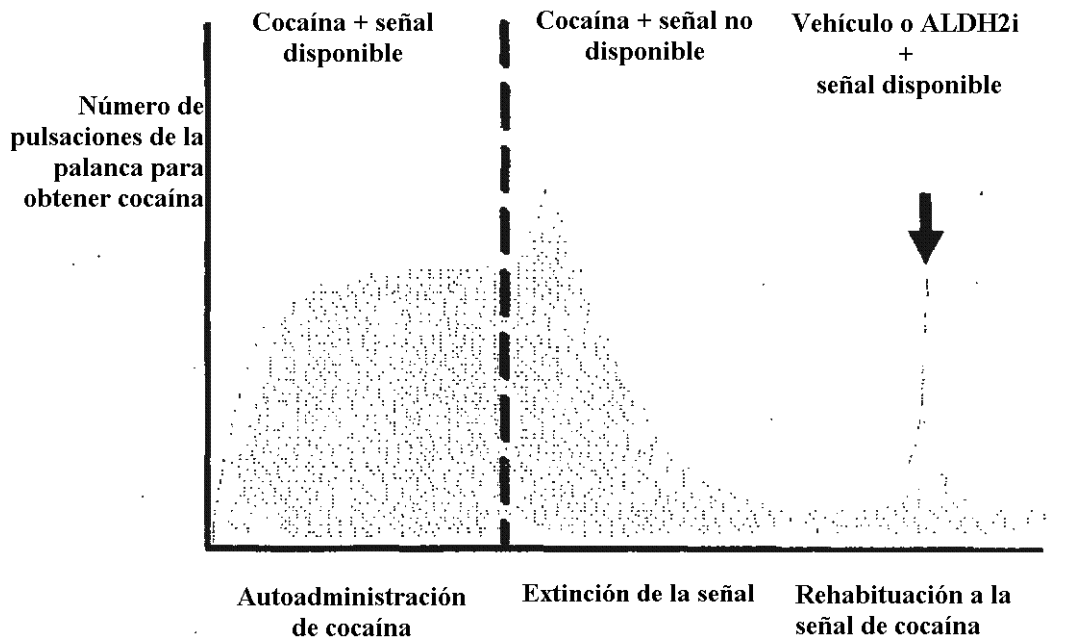


Figura 3

El Compuesto del Ejemplo 2 por vía oral inhibió significativamente la rehabilitación a la señal de cocaína

Pretratamiento de 1 h
 Vehículo: Formulación 2B

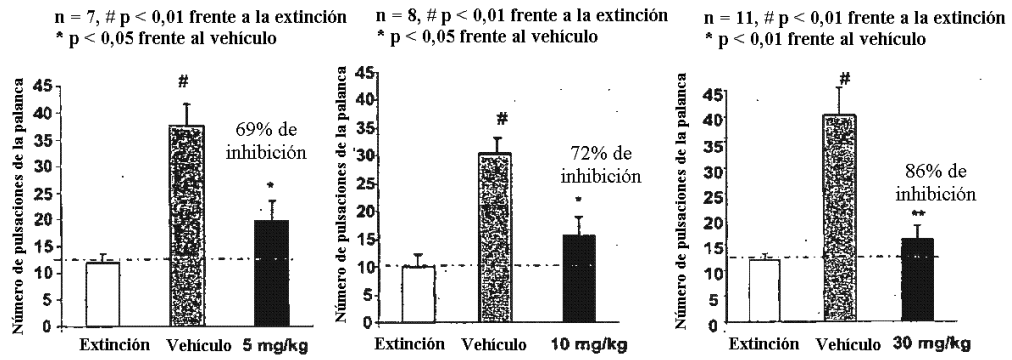


Figura 4

El Compuesto del Ejemplo 5 por vía oral inhibió significativamente la rehabilitación a la señal de cocaína

Pretratamiento de 1 h
 Vehículo: Formulación 2B

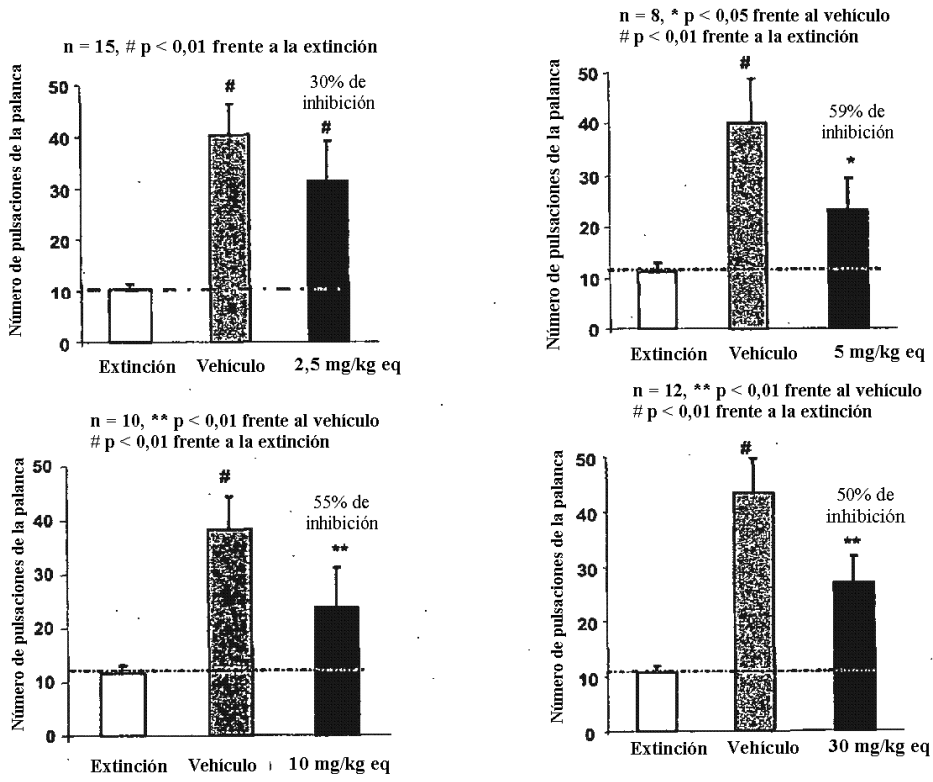


Figura 5

El Compuesto del Ejemplo 2 por vía oral inhibió significativamente la autoadministración de nicotina

Pretratamiento de 1 h por vía oral
Vehículo: Formulación 2B - 4 ml/kg

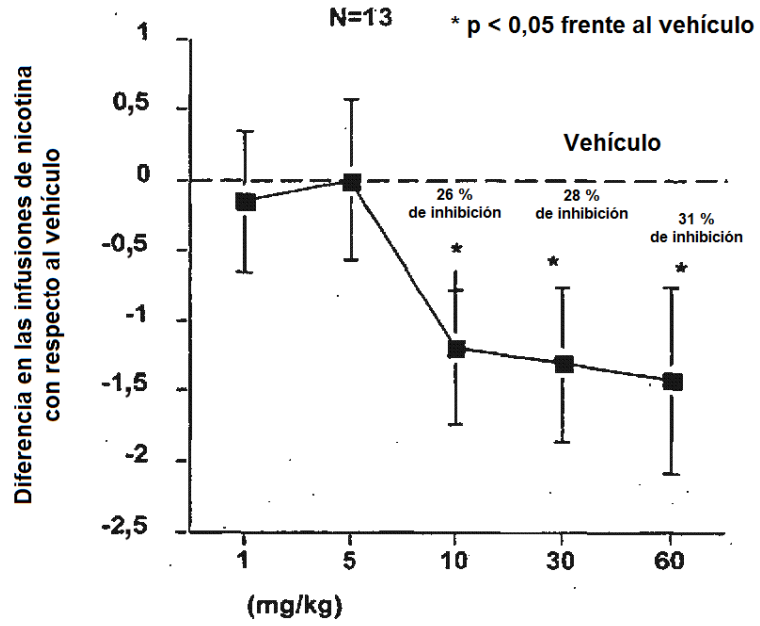


Figura 6

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

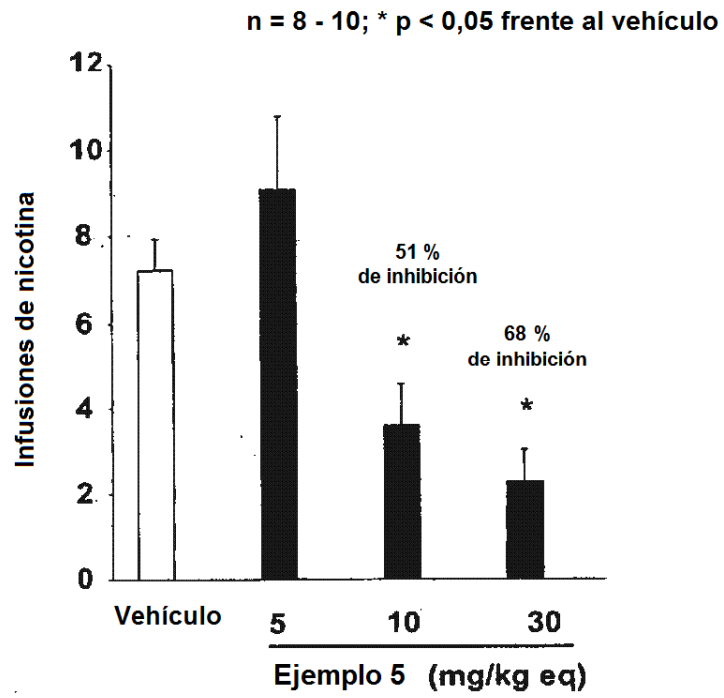


Figura 7

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

