

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 800**

51 Int. Cl.:

A61K 31/16 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)
C07C 237/04 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 309/04 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
C07C 237/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2015 PCT/KR2015/010104**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16052928**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2015 E 15847985 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3202759**

54 Título: **Compuesto derivado de alfa-aminoamida y composición farmacéutica que contiene el mismo**

30 Prioridad:

02.10.2014 KR 20140132983
18.09.2015 KR 20150132281

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2020

73 Titular/es:

MEGABIOWOOD CO., LTD. (100.0%)
12-51, Sandan-gil, Hwasun-eup, Hwasun-gun
Jeollanam-do, 58141, KR

72 Inventor/es:

PARK, KI DUK;
LEE, CHANGJOON JUSTIN;
KIM, DONG JIN;
PAE, AE NIM;
CHOO, HYUN AH;
MIN, SUN JOON;
KANG, YONG KOO;
KIM, YUN KYUNG;
SONG, HYO JUNG;
CHOI, JI WON;
NAM, MIN HO;
HEO, JUN YOUNG;
YEON, SEUL KI;
JANG, BO KO;
JU, EUN JI;
JO, SEON MI y
PARK, JONG-HYUN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 774 800 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

Compuesto derivado de alfa-aminoamida y composición farmacéutica que contiene el mismo

[Campo técnico]

5 La presente descripción se refiere a un compuesto derivado de α -aminoamida y una composición farmacéutica que contiene el mismo.

[Antecedentes de la técnica]

10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad progresiva que es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común. Se estima que hay alrededor de 6,3 millones de pacientes con enfermedad de Parkinson en todo el mundo, con aproximadamente 1 de cada 1.000 personas. Aunque la enfermedad de Parkinson es común en los ancianos, también se produce en los jóvenes. La enfermedad de Parkinson no se distingue fácilmente de otras enfermedades porque los síntomas se desarrollan lentamente. No se detecta fácilmente en las etapas tempranas y se acompaña de síntomas clínicos anormales tales como temblor, rigidez, ralentización del movimiento, inestabilidad postural, postura encorvada, congelación de la marcha, depresión, trastorno del sueño, disuria, demencia, etc.

15 Aunque la causa de la enfermedad de Parkinson no está clara, se sabe que está provocada por una deficiencia de dopamina como resultado de la pérdida de neuronas que secretan el neurotransmisor dopamina en el cerebro. En la actualidad, se usa de manera común la terapia con levodopa, de administrar levodopa que se convierte en dopamina en el cuerpo. Aunque la levodopa es el agente terapéutico más eficaz para la enfermedad de Parkinson, durante el tratamiento puede producirse una disminución de la eficacia del fármaco o diversos trastornos motores. Como medicación alternativa, se utilizan inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B, etc., que mantienen la concentración de dopamina en el cerebro, al inhibir el metabolismo de la dopamina.

20 Se sabe que la MAO-B no solo juega un papel importante en el metabolismo de la dopamina en el cerebro, sino que también inhibe el daño a las células de nervios craneales. Aunque no hay evidencia clara de que el inhibidor de MAO-B retrase realmente el progreso de la enfermedad de Parkinson, se sabe que la inhibición de MAO-B conduce a la inhibición de la desnaturalización o destrucción de las neuronas dopaminérgicas porque juega un papel importante en la aparición de la enfermedad de Parkinson por enfermedad por MPTP o agentes tóxicos ambientales similares. Además, hay evidencias a partir de pruebas a animales y clínicas de que el inhibidor de MAO-B tiene el efecto de proteger el cerebro, a diferencia de otros fármacos.

25 La selegilina, que está aprobada como el inhibidor de MAO-B más representativo, se prescribe como agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, provoca hepatotoxicidad porque se metaboliza a anfetamina y el inhibidor irreversible acompaña de diversos efectos secundarios. Desde que la rasagilina (Azilect) se comercializó por primera vez en 2005 en Israel, se ha comercializado en aproximadamente 50 países, incluyendo Europa, EE. UU., etc. Sin embargo, aunque la rasagilina también muestra un efecto de inhibición de MAO-B superior a la selegilina como inhibidor irreversible de MAO-B, tiene un problema de seguridad. Por lo tanto, se están desarrollando fármacos que puedan inhibir eficaz y reversiblemente la actividad de MAO-B, al mismo tiempo que resuelvan las desventajas descritas anteriormente. Sin embargo, todavía no hay disponible ningún inhibidor reversible notorio.

30 La obesidad se refiere a una afección médica en la cual se ha acumulado exceso de grasa corporal hasta el punto de que puede tener un efecto negativo para la salud. Es una afección en la cual se ha acumulado exceso de energía debido a la diferencia entre la entrada de energía y el gasto de energía. La obesidad aumenta la probabilidad de diversas enfermedades.

35 Debido a que los estudios previos sobre el hipotálamo con respecto a la regulación de la ingesta de alimentos se han llevado a cabo centrados en las neuronas como parte del cerebro, la comprensión de la regulación de la dieta/obesidad por parte del cerebro ha sido limitada. Por lo tanto, es necesario el estudio de las células gliales (glía) que representan una parte mayor, para una comprensión integral de la función cerebral. Recientemente, los astrocitos, que son las células gliales más abundantes, se destacan como células que pueden activar o suprimir neuronas cercanas mediante la secreción de diversas moléculas de señalización tales como GABA (ácido gamma-aminobutírico), glutamato, D-serina, ATP, etc. Los astrocitos del hipotálamo, que interactúan estrechamente con las neuronas POMC (pro-opiomelanocortina) y expresan receptores de leptina, también pueden contribuir a la señalización de leptina.

40 En el hipotálamo, existen dos grupos de neuronas POMC, uno que estimula el apetito y el otro que estimula el consumo de energía. En situaciones normales, los astrocitos ayudan a la activación de neuronas POMC cercanas que estimulan el consumo de energía. Sin embargo, en la obesidad, se convierten en astrocitos reactivos debido a señales de leptina excesivas, y la putrescina se convierte en GABA y es secretada por MAO-B (monoaminooxidasa B). Además, las neuronas POMC que estimulan el consumo de energía expresan receptores GABAa fuera de las sinapsis, incluyendo las subunidades $\alpha 4$, $\alpha 5$ y $\alpha 6$ debido a señales de leptina excesivas y se ven afectadas por el GABA secretado por los astrocitos reactivos. Como resultado, las neuronas POMC se inhiben y el consumo de energía se disminuye, conduciendo a la acumulación de grasas.

Si se inhibe la MAO-B, que es la enzima responsable de la producción de GABA, se inhibe la producción y secreción de GABA y se promueve el consumo de energía a medida que las neuronas POMC se activan de nuevo. Sin embargo, las neuronas POMC que suprimen el apetito no se ven afectadas por GABA porque no expresan receptores de GABA fuera de las sinapsis. Por lo tanto, los inhibidores de MAO-B actúan sobre las neuronas POMC que excitan selectivamente el consumo de energía, mostrando así un efecto para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, la mayoría de los inhibidores de MAO-B existentes muestran diversos efectos secundarios como inhibidores irreversibles. Aunque los fármacos que pueden inhibir la MAO-B reversiblemente se estudian y desarrollan por esta razón, todavía no se dispone de un inhibidor reversible de MAO-B notorio que pueda actuar eficazmente sobre la obesidad.

Manley-King *et al.* 2011 (Bioorganic & Medicinal Chemistry 19 (2011) 261-274) enseñan la unión de la alfa-aminoamida safinamida a MAO-B.

Arcadi *et al.* 2003; XP055373402 describe el uso del ácido fenilborónico 1a para convertir 4-brom-benzaldehído en presencia de K₂CO₃ y un catalizador de Pd en un acoplamiento cruzado de Suzuki Miyaura en 4-fenil-benzaldehído.

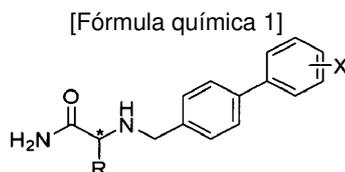
[Descripción]

[Problema técnico]

La presente divulgación está dirigida a superar las desventajas de los fármacos existentes utilizados como inhibidores de MAO-B. Está dirigida a desarrollar un agente terapéutico que inhiba reversiblemente MAO-B a través de un enlace no covalente para aliviar o eliminar los efectos secundarios de los fármacos existentes que muestran un efecto terapéutico al actuar irreversiblemente a través de un enlace covalente con MAO-B. También está dirigida a proporcionar un compuesto que tenga una estabilidad y eficacia superiores en comparación con los inhibidores reversibles de MAO-B existentes, una composición que contenga el mismo y un método para preparar el mismo.

[Solución técnica]

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un derivado de α -aminoamida representado por la Fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en donde R y X se definen en la descripción detallada.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un inhibidor de la monoaminoxidasa B (MAO-B) que contiene la α -aminoamida para diversas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de la misma como principio activo.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al derivado de α -aminoamida según la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al derivado de α -aminoamida según diversas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para preparar el derivado de α -aminoamida representado mediante la fórmula química 1.

[Efectos ventajosos]

Según diversas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un agente terapéutico que puede superar las desventajas de los fármacos existentes utilizados como inhibidor de MAO-B y, específicamente, inhibe reversiblemente MAO-B a través de un enlace no covalente para aliviar o eliminar los efectos secundarios de los fármacos existentes que muestran un efecto terapéutico actuando de manera irreversible a través de un enlace covalente con MAO-B. En particular, puede proporcionarse un nuevo compuesto que tenga una estabilidad y eficacia superiores en comparación con los inhibidores de MAO-B reversibles existentes.

[Breve descripción de los dibujos]

La figura 1 muestra un procedimiento para someter a prueba la reversibilidad de un derivado de α -aminoamida según una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación para MAO-B (monoaminoxidasa B).

La figura 2a muestra el efecto protector sobre neuronas dopaminérgicas del compuesto 9 en la sustancia negra y el cuerpo estriado (pretratamiento).

La figura 2b muestra el efecto protector sobre neuronas dopaminérgicas del compuesto 9 en la sustancia negra y el cuerpo estriado (postratamiento).

5 La figura 2c muestra el efecto protector sobre neuronas dopaminérgicas del compuesto 9 en la sustancia negra y el cuerpo estriado (pretratamiento de 30 días).

La figura 3a muestra la probabilidad de espiga en el ratón APP/PS1 dependiendo de la intensidad del estímulo (Jo *et al.*, Nature Medicine, 2014).

10 La figura 3b muestra la probabilidad de espiga del compuesto 9 en un ratón APP/PS1 dependiendo de la intensidad del estímulo.

La figura 4 muestra el resultado de la prueba de excitabilidad del compuesto 9 en DGGC (células granulosas del giro dentado).

La figura 5 muestra el resultado de predecir el modo de unión de safinamida y el compuesto 9.

15 La figura 6 muestra el cambio en el peso corporal de ratones a los que se les proporcionó una dieta normal y una dieta rica en grasas.

La figura 7 muestra el cambio en astrocitos reactivos de ratones a los que se les proporcionó una dieta normal y una dieta rica en grasas.

La figura 8 muestra el cambio en el peso corporal de ratones modelo con obesidad a los que se les proporcionó una dieta rica en grasas dependiendo de la cantidad de administración de un derivado de α -aminoamida.

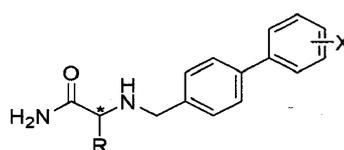
20 La figura 9 muestra el cambio en astrocitos reactivos y GABA en ratones a los que se les proporcionó una dieta normal, ratones a los que se les proporcionó una dieta rica en grasas y ratones a los que se les proporcionó una dieta rica en grasas junto con un derivado de α -aminoamida.

[Mejor modo]

25 A continuación en el presente documento, se describen con más detalle varios aspectos y diversas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación.

La presente divulgación se refiere a un derivado de α -aminoamida representado por la [Fórmula química 1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



30 en donde

R se selecciona de hidrógeno, metilo, isopropilo e isobutilo; y

X se selecciona de *p*-trifluorometilo, *p*-trifluorometoxilo, *m*-trifluorometilo, *m*-trifluorometoxilo, *p*-cloro, *m*-cloro, *p*-metoxilo y *m*-metoxilo.

El asterisco (*) denota actividad óptica.

35 En particular, en este caso, el efecto inhibitor de canales está casi ausente y es notablemente menor que el de la safinamida, que se conoce bien como inhibidor de MAO-B. En consecuencia, puede garantizarse la estabilidad como inhibidor selectivo de MAO-B.

40 En otra realización a modo de ejemplo, R es hidrógeno o metilo; y X se selecciona de *p*-triclorometilo, *p*-triclorometoxilo, *m*-triclorometilo y *m*-triclorometoxilo. En particular, en este caso, puede lograrse adicionalmente el efecto de bloquear completamente la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

En otra realización a modo de ejemplo, R es hidrógeno o metilo; y X es *p*-trifluorometilo o *p*-trifluorometoxilo.

En otra realización a modo de ejemplo, R es metilo; y X es *p*-trifluorometilo o *p*-trifluorometoxilo.

En otra realización a modo de ejemplo, R es metilo; y X es *p*-trifluorometilo.

En otra realización a modo de ejemplo, el derivado de α -aminoamida se selecciona de los siguientes compuestos:

metanosulfonato de (S)-2-(((2'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((3'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

5 metanosulfonato de (S)-2-(((4'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((2'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((3'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((4'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((2'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

10 metanosulfonato de (S)-2-(((3'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((3'-trifluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (S)-2-(((3'-metoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

15 metanosulfonato de (S)-2-(((4'-metoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (R)-2-(((3'-fluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (R)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida,

metanosulfonato de (R)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)acetamida,

metanosulfonato de (R)-3-metil-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)butanamida y

20 metanosulfonato de (R)-4-metil-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)pentanamida.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el derivado de α -aminoamida según diversas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación puede ser un (S)-isómero.

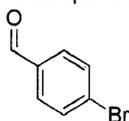
En la presente divulgación, la sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato o sulfato y una sal de ácido orgánico tal como carboxilato o sulfonato, aunque sin limitarse a las mismas. El carboxilato incluye acetato, maleato, fumarato, malato, citrato, tartrato, lactato o benzoato, aunque sin limitarse a los mismos. El sulfonato incluye metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato o naftalenodisulfonato, aunque sin limitarse a los mismos.

25

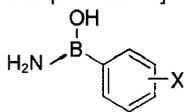
La presente divulgación también proporciona un método para preparar un derivado de α -aminoamida, que incluye:

30 (A) una etapa de sintetizar un compuesto de [Fórmula química 1c] haciendo reaccionar un compuesto de [Fórmula química 1a] con un compuesto de [Fórmula química 1b]:

[Fórmula química 1a]

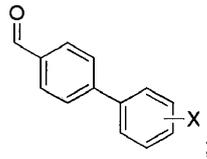


[Fórmula química 1b]



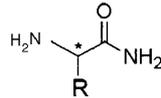
[Fórmula química 1c]

35



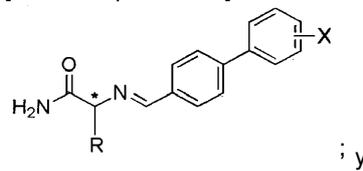
(B) una etapa de sintetizar un compuesto de [Fórmula química 1e] haciendo reaccionar el compuesto de [Fórmula química 1c] con un compuesto de [Fórmula química 1d]:

[Fórmula química 1d]



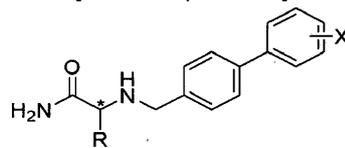
5

[Fórmula química 1e]



(C) una etapa de convertir el compuesto de [Fórmula química 1e] en un derivado de α -aminoamida de [Fórmula química 1]:

[Fórmula química 1]



10

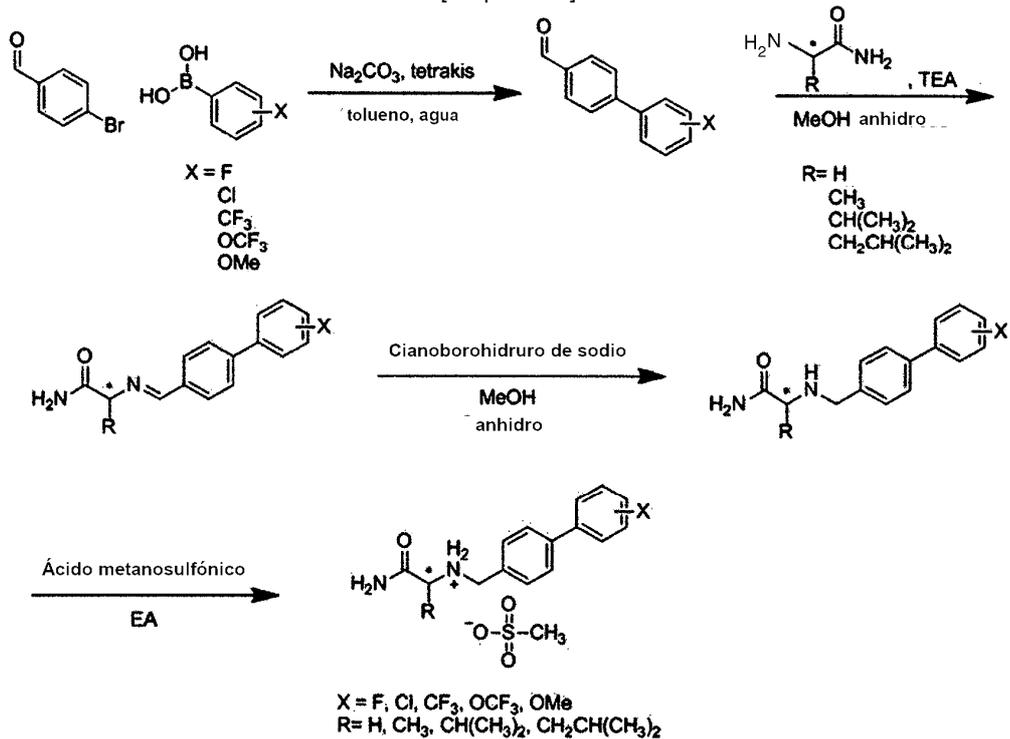
En la [Fórmula química 1] y la [Fórmula química 1b] a través de la [Fórmula química 1e],

R y X son los mismos tal como se define en la reivindicación 9.

El método de preparación puede expresarse mediante el [Esquema 1]:

15

[Esquema 1]



Dado que el compuesto tiene actividad óptica debido al carbono indicado por el asterisco (*), los compuestos R y S pueden sintetizarse por separado.

La presente divulgación también proporciona un inhibidor de MAO-B (monoaminoxidasa B) que contiene el derivado de α -aminoamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo.

- 5 El derivado de α -aminoamida según la presente divulgación puede usarse útilmente como inhibidor de MAO-B debido a que muestra un efecto superior de inhibición de la actividad de la monoaminoxidasa B.

La presente divulgación también proporciona el derivado de α -aminoamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa.

- 10 En la presente divulgación, la enfermedad neurodegenerativa incluye, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, etc., aunqu sin limitarse a las mismas.

Además, se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa mediante la administración de una composición farmacéutica que contiene el derivado de α -aminoamida según diversas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo a un mamífero.

- 15 La presente divulgación también proporciona un inhibidor de producción de ácido γ -aminobutírico (GABA) que contiene el derivado de α -aminoamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo.

El derivado de α -aminoamida según la presente divulgación puede usarse útilmente como inhibidor de la producción de GABA debido a que puede inhibir la producción y la secreción de GABA al inhibir MAO-B, que es una enzima que produce GABA.

- 20 Además, el derivado de α -aminoamida según la presente divulgación puede usarse útilmente como composición farmacéutica para tratar o prevenir la obesidad debido a que puede mostrar un efecto terapéutico frente la obesidad al evocar la inhibición de o activar neuronas POMC que inducen selectivamente el consumo de energía y fomentando así el consumo de energía.

[Modo para la invención]

- 25 A continuación en el presente documento, la presente divulgación se describe en detalle a través de ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse que el alcance y el contenido de la presente divulgación se reduzcan o limiten por los ejemplos. Además, resulta obvio que los expertos en la técnica pueden llevar a cabo fácilmente la presente divulgación basándose en la presente divulgación, incluyendo los ejemplos, incluso cuando no se proporciona específicamente resultado experimental y que tales modificaciones o cambios caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

- 30 Aunque las estructuras y propiedades físicas de los compuestos variarán dependiendo de los sustituyentes, los principios y condiciones de las reacciones descritas en los ejemplos también pueden aplicarse a los compuestos que tienen sustituyentes no descritos en los ejemplos y, por lo tanto, resulta obvio que los expertos en la técnica pueden derivar fácilmente los compuestos que tienen sustituyentes basados en la divulgación de los ejemplos y el conocimiento común de la técnica relacionada.

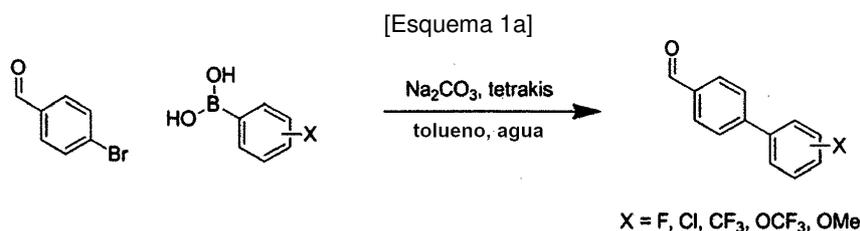
35 Ejemplos

Ejemplos de preparación

(1) Etapa (A)

- 40 Se sometió a 4-bromobenzaldehído y ácido borónico a reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki usando un catalizador de paladio tal como se muestra en el [Esquema 1a]. Específicamente, se sometió a reflujo a 4-bromobenzaldehído (3 g, 16,21 mmol), ácido borónico (1,28 equivalentes), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (4-8% en moles) y carbonato de sodio (4,86 equivalentes) en tolueno desgasificado/agua destilada (150 ml/21,6 ml) durante 18 horas mientras se calentaba. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó dos veces con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se combinó y se secó con sulfato de sodio, se concentró a vacío y luego se separó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

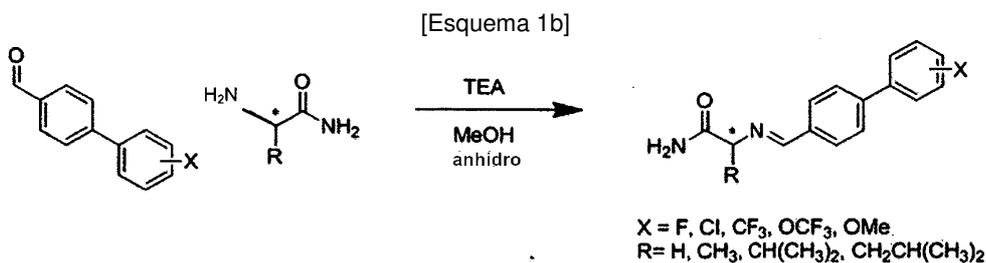
45



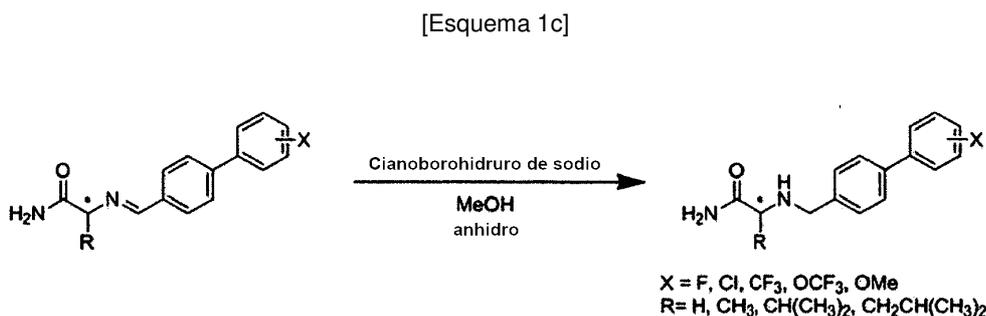
(2) Etapas (B) y (C)

Se obtuvo un compuesto de imina sometiendo el compuesto de la etapa (A) a aminación reductora usando clorhidrato de L-alaninamida o clorhidrato de D-alaninamida (etapa (B), esquema 1b). Luego, se obtuvo un compuesto de amina reduciendo el compuesto de imina con cianoborohidruro de sodio (etapa (C), esquema 1c).

- 5 Después de añadir 1,2 equivalentes de clorhidrato de glicinamida o clorhidrato de L-alaninamida o clorhidrato de D-alaninamida o clorhidrato de L-valinamida o clorhidrato de L-leucinamida a metanol anhidro hasta una concentración de 0,92 M, se añadieron 1,5 equivalentes de trietilamina. Cuando la disolución se volvió transparente, se añadió 1,0 equivalentes del aldehído sintetizado en la etapa (A). Dos horas después, se lavó la disolución con acetato de etilo y agua destilada.
- 10 Después de secar la fase orgánica con sulfato de sodio y secar a vacío, se disolvió la disolución de reacción concentrada en metanol anhidro hasta una concentración de 1,0 M y luego se añadieron 4,0 equivalentes de cianoborohidruro de sodio a 0°C. Después de realizar la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se lavó la disolución de reacción con acetato de etilo y agua destilada. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró a vacío y luego se separó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.



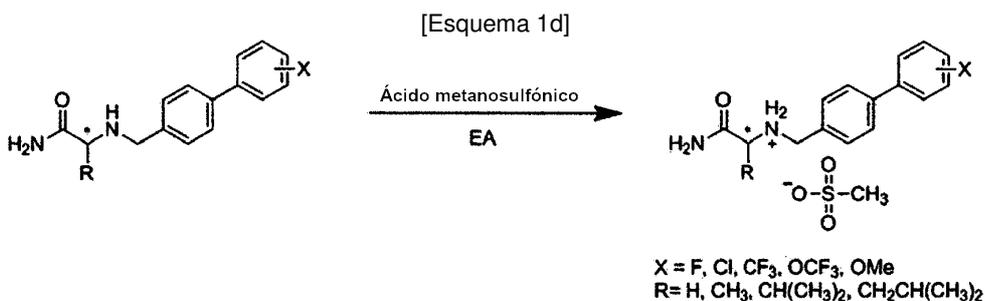
15

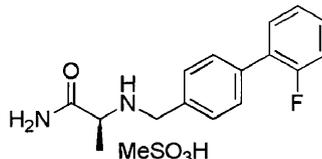


(3) Preparación de sal

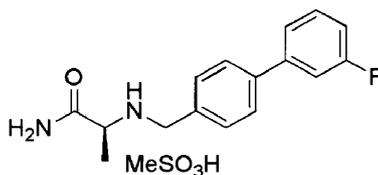
- 20 La etapa de preparación de sal es una etapa opcional que puede o bien realizarse, si es necesario, o bien omitirse. Se sintetiza un compuesto en forma de sal para mejorar la solubilidad del compuesto de amina sintetizado en la etapa anterior. El compuesto en forma de sal puede sintetizarse usando un ácido. El ácido que puede usarse se describió anteriormente, pero no se limita al mismo.

- 25 Específicamente, se sintetizó un compuesto en forma de sal usando ácido metanosulfónico. Después de calentar acetato de etilo hasta 50-55°C y disolver completamente 1,0 equivalentes del compuesto de la etapa (C), se añadieron 1,25 equivalentes de ácido metanosulfónico. 1 hora después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró usando un dispositivo de filtración a vacío. El filtrado se lavó con acetato de etilo y se secó sin procedimiento de purificación.

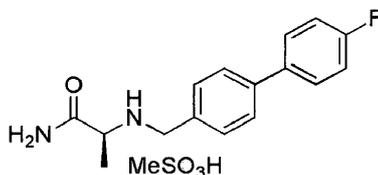


Ejemplo 1: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((2'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida

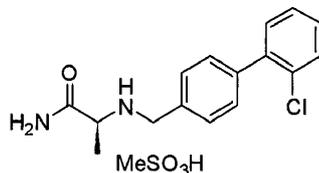
5 Sólido blanco; rendimiento: 90%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,17 (s a, 2H), 7,94 (s a, 1H), 7,30-7,94 (m, 9H), 4,16 (m, 2H), 3,80 (q, $J = 6,54$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,93$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170,9 (C(O)), 161,2, 157,9, 136,2, 131,7, 131,2, 131,1, 130,8, 130,5, 130,3, 129,5, 129,4, 128,1, 127,9, 125,5, 125,4, 116,8, 116,5 (ArC), 55,1 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,7 ($^+$ NH $_2$ CH $_2$ Ph), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 2: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((3'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida

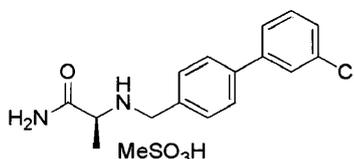
10 Sólido blanco; rendimiento: 97%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,15 (s a, 2H), 7,92 (s a, 1H), 7,81 (d, $J = 8,25$ Hz, 2ArH), 7,68 (s a, 1H), 7,49-7,60 (m, 5ArH), 7,20-7,27 (m, 1ArH), 4,15 (s, 2H), 3,76 (q, $J = 9,24$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 9,28$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171,0 (C(O)), 164,9, 161,8, 161,6, 142,4, 142,3, 139,8, 132,0, 131,5, 131,4, 131,2, 127,5, 123,3, 115,2, 114,9, 114,1, 113,8 (ArC), 55,0 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,6 ($^+$ NH $_2$ CH $_2$ Ph), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 3: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((4'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida

15 Sólido blanco; rendimiento: 88%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,18 (s a, 2H), 7,95 (s a, 1H), 7,72-7,77 (m, 4ArH), 7,65 (s a, 1H), 7,56 (d, $J = 8,16$ Hz, 2ArH), 7,28-7,34 (m, 2ArH), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,78-3,84 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,93$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171,0 (C(O)), 164,9, 161,8, 161,6, 142,4, 142,3, 139,8, 132,0, 131,5, 131,4, 131,2, 127,5, 123,3, 115,2, 114,9, 114,1, 113,8 (ArC), 55,0 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,6 ($^+$ NH $_2$ CH $_2$ Ph), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 4: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((2'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida

25 Sólido blanco; rendimiento: 62%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,18 (s a, $^+$ NH $_2$), 7,96 (s a, 1C(O)NHH'), 7,67 (s a, 1C(O)NHH'), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 3ArH), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 2ArH), 7,39-7,47 (m, 3ArH), 4,09-4,28 (m, 2H), 3,86-3,90 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170,9 (C(O)), 139,8, 139,6, 131,9, 131,8, 131,7, 130,4, 130,0, 128,1, 55,2 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,7 ($^+$ NH $_2$ CH $_2$ Ph), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO. No se detectaron otros picos ni parecen superponerse con otras señales.

Ejemplo 5: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((3'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida

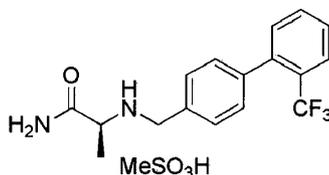
Sólido blanco; rendimiento: 90%; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,16 (s a, 2H), 7,92 (s a, 1H), 7,81 (d, $J = 8,14$ Hz, 2ArH), 7,77 (s a, 1H), 7,67-7,70 (m, 2ArH), 7,59 (d, $J = 8,14$ Hz, 1ArH), 7,52 (t, $J = 7,88$ Hz, 1ArH), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1ArH), 4,12-4,20 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,9 (C(O)), 141,9, 139,5, 134,3, 132,0, 131,3, 131,2, 128,7, 127,5, 126,9, 125,9 (ArC), 55,1 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,6 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 6: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((4'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida



Sólido blanco; rendimiento: 84%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,17 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,73-7,78 (m, 4ArH), 7,66 (s a, 1H), 7,53-7,60 (m, 4ArH), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,93$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,9 (C(O)), 139,9, 138,6, 133,2, 131,7, 131,2, 129,5, 129,4, 129,0, 127,3 (ArC), 54,9, (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,5 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 16,3 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 7: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((2'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida



Sólido blanco; rendimiento: 87%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,20 (s a, $^+\text{NH}_2$), 7,94 (s a, 1C(O)NHH'), 7,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1ArH), 7,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 1ArH), 7,61-7,67 (m, 2ArH), 7,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1ArH), 7,39-7,41 (m, 2ArH, 1C(O)NHH'), 4,11-4,22 (m, 2H), 3,86-3,88 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,9 (C(O)), 140,5, 140,4, 132,8, 132,5, 131,9, 130,1, 129,4, 128,7, 127,3 (q, $J_{\text{C-F}} = 29,2$ Hz), 126,5 (q, $J_{\text{C-F}} = 5,2$ Hz), 124,6 (q, $J_{\text{C-F}} = 270,5$ Hz), 55,4 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,8 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 40,2 (SCH $_3$), 16,4 (CH $_3$).

Ejemplo 8: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((3'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida



Sólido blanco; rendimiento: 92%; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,16 (s a, 2H), 7,988,02 (m, 2ArH), 7,90 (s a, 1H), 7,84 (d, $J = 8,10$ Hz, 2ArH), 7,69-7,76 (m, 2ArH), 7,65 (s a, 1H), 7,59 (d, $J = 8,10$ Hz, 2ArH), 4,14 (m, 2H), 3,76 (d, $J = 5,36$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,88$ Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,9 (C(O)), 140,9, 139,5, 132,2, 131,3, 131,2, 130,7, 130,5, 130,2, 129,9, 128,7, 127,7, 126,0, 124,8, 123,6, 123,3 (ArC), 55,0 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,5 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

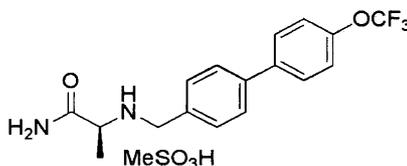
Ejemplo 9: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida



Sólido blanco; rendimiento: 82%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,17 (s a, 2H), 7,93-7,96 (m, 3H), 7,84 (d, $J = 7,65$ Hz, 4H), 7,63-7,66 (m, 3H), 4,12-4,23 (m, 2H), 3,78-3,83 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,93$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,9 (C(O)), 143,8, 139,6, 132,4, 131,3, 128,8, 128,4, 128,0, 127,8, 126,6, 126,3, 126,2, 123,0 (ArC), 54,9 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,5 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 10: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((3'-trifluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida

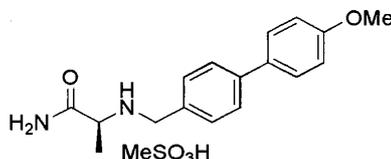
5 Sólido blanco; rendimiento: 90%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,16 (s a, 2H), 7,92 (s a, 1H), 7,83 (d, $J = 8,22$ Hz, 2ArH), 7,77 (d, $J = 8,22$ Hz, 1ArH), 7,59-7,69 (m, 5H), 7,39-7,42 (m, 1ArH), 4,16 (s, 2H), 3,77 (q, $J = 7,08$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,99$ Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170,9 (C(O)), 149,5, 142,2, 139,4, 132,2, 131,5, 131,3, 131,2, 127,6, 126,3, 124,4, 121,9, 120,5, 119,8, 119,7, 119,3 (ArC), 55,0, (C(O)CH⁺NH₂), 48,5 (⁺NH₂CH₂Ph), 16,4 (CH₃). Señal de SCH₃ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 11: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida

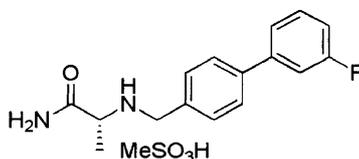
10 Sólido blanco; rendimiento: 92%; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,17 (s a, 2H), 7,92 (s a, 1H), 7,83 (d, $J = 8,68$ Hz, 2ArH), 7,78 (d, $J = 8,16$ Hz, 2ArH), 7,67 (s a, 1H), 7,59 (d, $J = 8,12$ Hz, 2ArH), 7,48 (d, $J = 8,20$ Hz, 2ArH), 4,16 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,96$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170,9 (C(O)), 148,5, 139,7, 139,1, 131,8, 131,3, 131,2, 129,2, 129,1, 127,6, 127,5, 124,4, 122,1, 121,9, 121,8, 119,8, 116,7 (ArC), 55,3, 55,1, 54,9, 54,7 (C(O)CH⁺NH₂), 48,6 (⁺NH₂CH₂Ph), 16,4 (CH₃). Señal de SCH₃ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 12: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((3'-metoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida

20 Sólido blanco; rendimiento: 91%; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,14 (s a, 2H), 7,91 (s a, 1H), 7,76 (d, $J = 8,16$ Hz, 2ArH), 7,66 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,40 (t, $J = 7,92$ Hz, 3ArH), 7,26 (d, $J = 7,76$ Hz, 1ArH), 7,21 (m, 1ArH), 6,95-6,98 (m, 1ArH), 4,14 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (q, $J = 6,96$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,96$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170,9 (C(O)), 160,3, 141,3, 141,1, 131,4, 131,1, 130,6, 127,4, 119,5, 113,8, 112,7 (ArC), 55,6, 54,9 (C(O)CH⁺NH₂), 48,6 (⁺NH₂CH₂Ph), 16,4 (CH₃). Señal de SCH₃ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 13: Síntesis de metanosulfonato de (S)-2-(((4'-metoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida

25 Sólido blanco; rendimiento: 84%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,14 (s a, 2H), 7,92 (s a, 1H), 7,64-7,72 (m, 5H), 7,54 (d, $J = 8,25$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,79$ Hz, 2ArH), 4,13 (s, 2H), 3,72-3,89 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,96$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170,9 (C(O)), 159,6, 140,9, 132,1, 131,0, 128,4, 128,2, 126,8, 115,2, 115,0, 114,8, 114,6 (ArC), 55,8, 55,6, 54,9, 54,8 (C(O)CH⁺NH₂), 48,7 (⁺NH₂CH₂Ph), 16,4 (CH₃). Señal de SCH₃ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 14: Síntesis de metanosulfonato de (R)-2-(((3'-fluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida

30

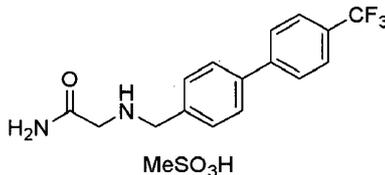
Sólido blanco; rendimiento: 87%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,16 (s a, 2H), 7,93 (s a, 1H), 7,81 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H), 7,67 (s a, 1H), 7,49-7,60 (m, 5ArH), 7,23 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 2H), 3,79 (q, $J = 6,93$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,90$ Hz, 3 H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,9 (C(O)), 164,8, 161,6, 142,3, 142,2, 139,7, 139,6, 132,0, 131,5, 131,4, 131,2, 127,5, 123,3, 123,2, 115,1, 114,8, 114,0, 113,7 (ArC), 55,0 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,6 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 15: Síntesis de metanosulfonato de (R)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida



Sólido blanco; rendimiento: 87%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,18 (s a, 2H), 7,93-7,95 (m, 3H), 7,84 (d, $J = 7,89$ Hz, 4H), 7,62-7,66 (m, 3H), 4,12-4,22 (m, 2H), 3,80 (q, $J = 6,27$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,78$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,9 (C(O)), 143,8, 139,5, 132,4, 131,3, 130,2, 129,2, 128,8, 128,4, 128,0, 127,7, 126,6, 126,3, 126,2, 123,0, 119,4 (ArC), 55,1 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 48,6 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 16,4 (CH $_3$). Señal de SCH $_3$ superpuesta con señal de DMSO.

Ejemplo 16: Síntesis de metanosulfonato de (R)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)acetamida



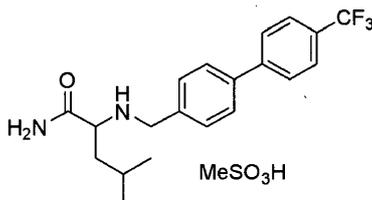
Sólido blanco; rendimiento: 90%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,26 (s a, $^+\text{NH}_2$), 7,91-7,93 (m, 2ArH, 1C(O)NHH'), 7,79-7,82 (m, 4ArH), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 2ArH), 7,58 (s a, C(O)NHH'), 4,25 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167,3 (C(O)), 143,8, 139,6, 132,3, 131,4, 128,6 (q, $J_{\text{C-F}} = 31,7$ Hz), 128,0, 127,7, 126,3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), 124,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 270,2$ Hz) (ArC), 49,9 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 47,3 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 40,1 (SCH $_3$).

Ejemplo 17: Síntesis de metanosulfonato de (R)-3-metil-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)butanamida



Sólido blanco; rendimiento: 74%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,20 (s a, $^+\text{NHH}'$), 8,95 (s a, $^+\text{NHH}'$), 7,78-7,96 (m, 6ArH, C(O)NH $_2$), 7,60-7,65 (m, 2ArH), 4,02-4,18 (m, 2H), 3,47-3,69 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,22 (m, 1H), 0,92-1,00 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168,4 (C(O)), 143,8, 139,6, 131,8, 131,7, 128,6 (q, $J_{\text{C-F}} = 31,8$ Hz), 126,3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), 124,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 270,2$ Hz), 64,1 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 49,7 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 40,2 (SCH $_3$), 29,3 (CHCH $_2$), 19,1 (CH $_3$), 18,1 (CH $_3$).

Ejemplo 18: Síntesis de metanosulfonato de (R)-4-metil-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)pentanamida



Sólido blanco; rendimiento: 77%; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (s a, $^+\text{NHH}'$), 9,16 (s a, $^+\text{NHH}'$), 8,13 (s a, C(O)NHH'), 7,94 (d, $J = 7,85$ Hz, 2ArH), 7,84 (d, $J = 7,80$ Hz, 4ArH), 7,79 (s a, C(O)NHH'), 7,63 (d, $J = 7,85$ Hz, 2ArH), 4,05-4,25 (m, 2H), 3,70-3,83 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,59-1,79 (m, 1CH, 2CHCH $_2$), 0,80-1,03 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169,9 (C(O)), 143,8, 139,6, 132,2, 131,4, 128,6 (q, $J_{\text{C-F}} = 31,9$ Hz), 128,4, 127,7, 126,3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), 124,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 270,3$ Hz), 58,4 (C(O)CH $^+$ NH $_2$), 49,0 ($^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 40,2 (SCH $_3$), 24,4, 23,5, 22,3.

Ejemplo de prueba 1. Efecto de la actividad inhibidora de monoaminooxidasa B (ensayo de MAO-B)

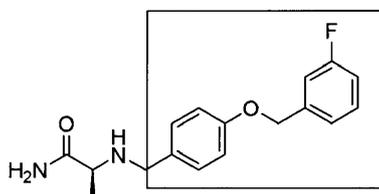
(A) Se prepararon 10 mM del compuesto en 5 concentraciones de 1 mM, 0,1 mM, 0,01 mM, 0,001 mM y 0,0001 mM diluyendo en serie 10 veces y se preparó un tampón de fosfato de sodio 0,05 M (pH 7,4).

5 (B) Se diluyeron 5 mg/ml de monoaminooxidasa B derivada de humanos hasta 1/200 con un tampón de fosfato de sodio 0,05 M y se prepararon tampones enzimáticos mediante mezcla con 2 µl de las disoluciones de compuesto de 5 concentraciones hasta un volumen final de 100 µl. El tampón enzimático se añadió a una placa de 96 pocillos y la reacción se llevó a cabo durante 1 hora.

10 (C) Después de mezclar 100 µl de un tampón de trabajo preparado añadiendo Amplex Red 20 mM (200 µl), sustrato de bencilamina 100 mM (200 µl) y peroxidasa de rábano picante 200 U/ml (100 µl) a un tampón de fosfato de sodio 0,05 M (pH 7,4) (9,5 ml) con el tampón enzimático de (B) a 1:1 y realizando una incubación durante 2 horas, se midió la absorbancia (570 nm). En la tabla 1 se muestra la actividad determinada de los compuestos de la presente divulgación.

15 Se usó como control la safinamida, bien conocida como inhibidor reversible de MAO-B. Tal como se observa a partir de la [Fórmula química 2], la safinamida tiene una estructura en la que a la α-aminoamida se une un grupo benciloxifenilo, en lugar de un grupo bifenilo según la presente divulgación.

[Fórmula química 2]



(S)-safinamida

20 La safinamida es bien conocida como sustancia que muestra un efecto y eficacia de inhibición de MAO-B superiores en animales. Sin embargo, su uso como inhibidor selectivo de MAO-B está limitado, debido a que también actúa como inhibidor de canales de calcio y de canales de sodio.

[Tabla 1]

	Estéreo	R	X	MAO-B (Cl ₅₀ , µm)	MAO-A (Cl ₅₀ , µm)
Ejemplo 1	S	CH ₃	2'-F	> 10	> 100
Ejemplo 2	S	CH ₃	3'-F	> 10	> 100
Ejemplo 3	S	CH ₃	4'-F	> 10	> 100
Ejemplo 4	S	CH ₃	2'-Cl	> 10	> 100
Ejemplo 5	S	CH ₃	3'-Cl	0,442	> 100
Ejemplo 6	S	CH ₃	4'-Cl	0,416	> 100
Ejemplo 7	S	CH ₃	2'-CF ₃	> 10	> 100
Ejemplo 8	S	CH ₃	3'-CF ₃	0,316	> 100
Ejemplo 9	S	CH ₃	4'-CF ₃	0,042	>500
Ejemplo 10	S	CH ₃	3'-OCF ₃	0,216	> 100
Ejemplo 11	S	CH ₃	4'-OCF ₃	0,098	> 100

Ejemplo 12	S	CH ₃	3'-OCH ₃	3,33	> 100
Ejemplo 13	S	CH ₃	4'-OCH ₃	1,06	> 100
Ejemplo 14	R	CH ₃	3'-F	> 10	> 100
Ejemplo 15	R	CH ₃	4'-CF ₃	0,082	> 100
Ejemplo 16	S	H	4'-CF ₃	0,126	> 100
Ejemplo 17	S	CH(CH ₃) ₂	4'-CF ₃	4,073	> 100
Ejemplo 18	S	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4'-CF ₃	5,302	> 100
S-safinamida	-	-	-	0,12	> 100
Selegilina	-	-	-	0,009	~1

Como puede verse en la tabla 1, cuando se introdujeron diversos grupos funcionales en la posición X del grupo bifenilo, se logró una mejor actividad cuando el grupo funcional se introdujo en la posición para en comparación con la posición orto o meta y se logró un excelente efecto inhibitor logrado cuando se introdujo -CF₃ o -OCF₃ en comparación con cuando se introdujo F o Cl. En particular, el compuesto del ejemplo 9 mostró la mejor actividad que es 2 veces o más alta que la de la safinamida. Aunque el compuesto del ejemplo 15, que es un estereoisómero del compuesto del ejemplo 9, también mostró una actividad superior, su actividad fue ligeramente menor que la del compuesto del ejemplo 9. Además, se introdujeron grupos alquilo tales como hidrógeno, isopropilo e isobutilo en lugar del grupo metilo en la posición R. Mientras que el compuesto del ejemplo 16 en donde se introdujo hidrógeno mostró una actividad ligeramente disminuida, se observó una actividad significativamente disminuida cuando se introdujeron grupos isopropilo e isobutilo que son más grandes que el grupo metilo.

Además, se investigó la citotoxicidad y el paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) de los compuestos de los ejemplos según la presente divulgación. Se confirmó lo siguiente.

(1) La posición del sustituyente X es preferible en el orden de para, meta y orto. En particular, la posición para es la más preferible en términos de actividad de inhibición de MAO-B y puede lograrse adicionalmente el efecto de reducir notablemente la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, en comparación con las posiciones orto y meta.

(2) Como sustituyente X, -OCF₃, -CF₃ y -Cl mostraron una actividad de inhibición de MAO-B superior. En particular, -OCF₃ o -CF₃ mostraron mejor actividad de inhibición de MAO-B que -Cl, -OCH₃ o -F y puede lograrse adicionalmente el efecto de permitir un paso fácil a través de la barrera hematoencefálica.

(3) El isómero S mostró una mejor actividad de inhibición de MAO-B y una recuperación notablemente superior de la actividad de MAO-B en comparación con el isómero R. Además, puede lograrse adicionalmente buena estabilidad metabólica y una citotoxicidad significativamente baja.

(4) Como sustituyente R, -CH₃ y -H mostraron una actividad de MAO-B superior. En particular, -CH₃ muestra mejor actividad de MAO-B que -H, -CH(CH₃)₂ o -CH₂CH(CH₃)₂ y puede lograrse adicionalmente el efecto de permitir un paso fácil a través de la barrera hematoencefálica.

A continuación en el presente documento, se realizaron ejemplos de prueba sobre el compuesto del ejemplo 9 como ejemplo representativo de los compuestos para confirmar la eficacia. Es obvio que pueden realizarse las mismas pruebas en otros compuestos basándose en la descripción de la presente divulgación.

Ejemplo de prueba 2: confirmación del efecto inhibitor reversible

Se investigó el efecto inhibitor reversible según el método descrito en la figura 1.

Se preparó un tampón enzimático diluyendo 5 mg/ml de monoaminoxidasa B derivada de ser humano con un tampón de fosfato de sodio 0,05 M (pH 7,4) hasta 1/40. Después de mezclar 441 µl del tampón enzimático con 9 µl del compuesto del ejemplo 9 (0,1 mM), la reacción se llevó a cabo durante 2 horas.

La disolución de reacción se dividió en dos, con 200 µl cada una. Uno se transfirió a una placa de 96 pocillos (A) y el resto se centrifugó a 14.000 g durante 20 minutos en un filtro centrífugo (Amicon® Ultra-3K) (B). Después de añadir 500 µl de un tampón de fosfato de sodio 0,05 M (pH 7,4) al filtro centrífugo, se realizó la centrifugación a 14.000 g durante 20 minutos. Este procedimiento se repitió 2 veces.

5 La monoaminoxidasa B derivada de ser humano que quedaba en el filtro centrífugo se diluyó añadiendo 200 µl de un tampón de fosfato de sodio 0,05 M (pH 7,4) al filtro centrífugo y luego se transfirió a una placa de 96 pocillos. Luego, se mezclaron 100 µl de un tampón de trabajo preparado añadiendo Amplex Red 20 mM (200 µl), sustrato de bencilamina 100 mM (200 µl) y peroxidasa de rábano picante 200 U/ml (100 µl) a un tampón de fosfato de sodio 0,05 M (pH 7,4) (9,5 ml) con el tampón enzimático a 1:1 y se midió la absorbancia (570 nm) tras realizar la incubación durante 2 horas.

Se usó la selegilina, bien conocida como inhibidor irreversible de MAO-B, como control para someter a prueba la reversibilidad del compuesto de la presente divulgación. El resultado se muestra en la tabla 2.

[Tabla 2]

	Dosis	A. Efecto de inhibición de MAO-B	B. Efecto de inhibición de MAO-B	Actividad MAO-B recuperada	Reversibilidad
Selegilina	1 µM	> 90%	> 90%	0%	Irreversible
Ejemplo 9	1 µM	82%	< 15%	> 85%	Reversible

10 Como se ve en la tabla 2, ambos compuestos mostraron el 80% o más de efecto inhibidor a 1 µM. Cuando se midió de nuevo la actividad de MAO-B tras lavar 3 veces con un tampón, el inhibidor irreversible selegilina mantuvo su efecto inhibidor, pero el compuesto de la presente divulgación no mostró ningún efecto inhibidor debido a que se desprendió durante el procedimiento de lavado. El hecho de que la actividad de MAO-B se recuperó a medida que se desprendía el compuesto inhibidor revela que el compuesto de la presente divulgación es un inhibidor reversible.

15 Ejemplo de prueba 3: Eficacia del compuesto 9 en el modelo de ratón MPTP de la enfermedad de Parkinson

Se comparó la eficacia del compuesto 9 en el modelo de ratón MPTP de la enfermedad de Parkinson con la del inhibidor de MAO-B existente safinamida. Se inyectaron 20 mg/kg de MPTP por vía intraperitoneal con el fin de inducir la enfermedad de Parkinson y se administraron por vía oral 10 mg/kg de inhibidores de MAO-B, incluyendo el compuesto 9. En primer lugar, se administró el inhibidor de MAO-B durante 3 días a partir de un día antes de la inyección del MPTP y su efecto se analizó cuantitativamente mediante un método inmunohistoquímico usando TH (tirosina hidroxilasa) como marcador para neuronas dopaminérgicas. Como las partes del cerebro para su análisis, se seleccionaron la sustancia negra y el cuerpo estriado donde están presentes neuronas dopaminérgicas. Se conoce bien que la expresión de TH en estas regiones disminuye significativamente en la enfermedad de Parkinson. En los siguientes experimentos, se investigó si el compuesto 9 protege las neuronas dopaminérgicas del MPTP al inhibir la MAO-B.

(1) En primer lugar, tras el tratamiento una vez con el compuesto 9, se sometió a prueba su eficacia en el modelo de ratón tratado con MPTP.

30 Como se ve en la figura 2a, la expresión de TH se disminuyó notablemente en el modelo tratado solo con MPTP tras la tinción de tirosina hidroxilasa en comparación con el grupo de control (solución salina), lo que sugiere que el número de neuronas dopaminérgicas se disminuyó notablemente. Sin embargo, los modelos tratados con los inhibidores de la MAO-B safinamida y el compuesto 9 mostraron una supervivencia de neuronas dopaminérgicas comparable a la del grupo de control.

(2) A continuación, después de establecer un modelo de ratón MPTP mediante tratamiento con MPTP, se trató el compuesto desde el día 3 y se observó si se recuperaban las neuronas dopaminérgicas en el modelo animal de la enfermedad de Parkinson debido a la inhibición de MAO-B.

35 Como se ve en la figura 2b, las neuronas se destruyeron en el grupo tratado con MPTP como en el experimento de pretratamiento. En cambio, los modelos tratados con los inhibidores de MAO-B safinamida y el compuesto 9 mostraron una disminución significativa de la muerte de las neuronas. En particular, el compuesto 9 recuperó las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra a un nivel comparable al del grupo de control no tratado con MPTP.

40 (3) A continuación, considerando el período de medicación a largo plazo, se investigó si la administración del inhibidor de MAO-B durante 30 días es eficaz protegiendo neuronas en el modelo MPTP de la enfermedad de Parkinson. En el cuerpo estriado, los inhibidores irreversibles selegilina y el compuesto 9 protegieron las neuronas dopaminérgicas a un nivel comparable al del grupo de control no tratado con MPTP. La safinamida mostró una eficacia ligeramente menor. Por otro lado, en la sustancia negra, la eficacia del inhibidor irreversible selegilina se disminuyó y el número de neuronas no se recuperó significativamente en comparación con el grupo MPTP. En cambio, el inhibidor reversible compuesto 9 protegió las neuronas de manera similar al grupo de control. Esto sugiere que el efecto inhibidor de MAO-B de la selegilina se compensa con la medicación a largo plazo debido a un mecanismo compensatorio, debido a que inhibe la MAO-B de manera irreversible. Esta es la razón por la cual la selegilina no es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con la medicación a largo plazo. Es decir, como se ve en la figura 2c, el compuesto 9 mostró

una eficacia superior en comparación con la selegilina y la safinamida en las tres pruebas en el modelo de ratón MPTP de la enfermedad de Parkinson.

Ejemplo de prueba 4: eficacia del compuesto 9 en el modelo de ratón APP/PS1 de la enfermedad de Alzheimer

5 Los inventores de la presente divulgación han revelado recientemente una nueva posibilidad de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer a través de la inhibición de MAO-B (Jo *et al.*, Nature Medicine 2014). En esta investigación, han descubierto que, tal como se muestra en las figuras 3a-3b, mientras que el inhibidor irreversible de MAO-B selegilina muestra una excelente eficacia inicialmente en el modelo de la enfermedad de Alzheimer pero la eficacia disminuye enormemente después de 2 semanas y no se observa eficacia después de 4 semanas, el inhibidor reversible de MAO-B safinamida mantiene una excelente eficacia incluso después de 2 semanas.

10 En el ejemplo de prueba 4, se investigó la eficacia del inhibidor reversible de MAO-B compuesto 9 en un ratón APP/PS1 tal como sigue. En primer lugar, se permitió que el ratón APP/PS1 consumiera libremente el compuesto 9 durante 2 semanas a una dosificación de mezclándolo en agua potable. Después de 2 semanas de administración, se prepararon secciones de tejido cerebral y se conectaron electrodos a células granulosas de giro dentado usando la técnica de *patch-clamp* (fijación de parches). El cambio en el potencial de membrana de las células granulares y la espiga puede detectarse utilizando los electrodos. La probabilidad de espiga se calculó contando el número de respuestas de espiga de las células granulosas mientras se aplicaban 10 estimulaciones eléctricas al giro dentado. Cuando se midió la probabilidad de espiga mientras se variaba la intensidad de la estimulación eléctrica tras el tratamiento con el compuesto 9 durante 2 semanas, se observó una eficacia superior tal como se muestra en la figura 3b. La eficacia del compuesto 9 fue mayor que la de la safinamida.

Ejemplo de prueba 5: diferenciabilidad y superioridad del compuesto 9 en comparación con la safinamida

20 El inhibidor reversible de MAO-B existente safinamida se conoce no solo por su efecto inhibitor de MAO-B, sino también como inhibidor de canales de sodio y canales de calcio. Un agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer que inhibe selectivamente la MAO-B con inhibición de canales minimizada puede tener una buena estabilidad como agente terapéutico para una enfermedad cerebral. Con el fin de investigar el efecto inhibitor de canales, se investigó electrofisiológicamente la inhibición de la excitabilidad de canales utilizando DGGC (células granulosas de giro dentado) del hipocampo.

30 Como se puede ver en la figura 4, mientras que la safinamida mostró aproximadamente el 40% de efecto inhibitor de excitabilidad a 10 μM , el compuesto 9 casi no mostró efecto inhibitor. El compuesto 9 también mostró un efecto inhibitor menor que la safinamida a una concentración mayor de 50 μM . Esto revela que el efecto inhibitor de la excitabilidad del compuesto 9 para las DGGC del hipocampo es mucho menor que el de la safinamida. Este resultado muestra que el compuesto 9 es estable como inhibidor selectivo de MAO-B debido a un efecto inhibitor de canales mucho menor en comparación con la safinamida.

Ejemplo de prueba 6: Modelado molecular del compuesto 9 y la safinamida para MAO-B

35 El modo de unión del compuesto 9 para MAO-B se predijo a través del experimento de acoplamiento. En primer lugar, se predijo el modo de unión del inhibidor reversible safinamida usando la estructura cristalina de rayos X de MAO-B. Como se muestra en la figura 5, se observó una afinidad de unión superior en la cavidad que se conoce como el sitio activo de MAO-B (puntuación SP: -10,862 kcal/mol). Cuando se realizó el cálculo para el compuesto 9, se predijo que se uniría en el mismo sitio activo que la safinamida y se estimó que la afinidad de unión era más fuerte que la safinamida (puntuación SP: -11,795 kcal/mol).

Ejemplo de prueba 7: efecto de inhibición de la obesidad

A. Establecimiento de ratón modelo con obesidad usando una dieta rica en grasas

Se dividieron en 2 grupos ratones de 7 semanas de edad y se les proporcionó una dieta normal (blanco, comida) y una dieta rica en grasas (azul, HFD), respectivamente, durante 8 semanas. El resultado se muestra en la figura 6.

45 Se estableció que fueran iguales las calorías totales proporcionadas a los ratones con dieta normal y a los ratones con dieta rica en grasas. El peso corporal promedio del grupo con dieta normal se midió que era 3 g a las 8 semanas, con un aumento de aproximadamente el 20% del peso inicial de 2,5 g. En cambio, el peso corporal promedio de la dieta rica en grasas casi se duplicó a aproximadamente 4,8 g.

B. Aparición de astrocitos reactivos en ratones modelo con obesidad

50 Se observó el cambio en astrocitos reactivos en el núcleo arcuato de los ratones a los que se proporcionó la dieta rica en grasas durante 8 semanas. Como se muestra en la figura 7, se observó un aumento notable en GFAP, que es un biomarcador para astrocitos reactivos, en el núcleo arcuato de los ratones con dieta rica en grasas en comparación con los ratones con dieta normal. Además del aumento de astrocitos reactivos, también se detectó sobreproducción de ácido γ -aminobutírico (GABA).

C. Disminución del peso corporal del ratón modelo con obesidad mediante el compuesto del ejemplo 9

Se investigó el efecto de disminución del peso corporal del compuesto del ejemplo 9 en el modelo de obesidad de ratones con HFD (dieta rica en grasas). Como se muestra en la figura 8, el compuesto del ejemplo 9 inhibió el aumento de peso corporal debido a la ingesta de la dieta rica en grasas de manera dependiente de la concentración y no hubo diferencia en la cantidad de ingesta de alimentos. Específicamente, los ratones con dieta rica en grasas mostraron un aumento de peso corporal del 20% o más en comparación con los ratones normales (control). La administración del compuesto del ejemplo 9 dio como resultado una disminución del peso corporal. En particular, el grupo de 10 mg/kg/día y el grupo de 100 mg/kg/día también mostraron una disminución de peso corporal de manera dependiente de la concentración.

- 5
- 10 D. Aumento de GABA en astrocitos reactivos de núcleo arcuato de ratón modelo con obesidad y disminución de GABA mediante el compuesto del ejemplo 9

En la figura 9 se muestra un resultado de la administración del compuesto del ejemplo 9 a los ratones con dieta rica en grasas. Se observó una disminución notable de GFAP, que es un biomarcador para astrocitos reactivos, en el núcleo arcuato y también se confirmó una inhibición eficaz de la sobreproducción de GABA.

- 15 A través de estos resultados, puede observarse que una composición que contiene el derivado de α -aminoamida según la presente divulgación como principio activo puede usarse útilmente como agente terapéutico para la obesidad, debido a que el derivado de α -aminoamida puede mostrar eficacia contra la obesidad inhibiendo MAO-B de manera reversible.

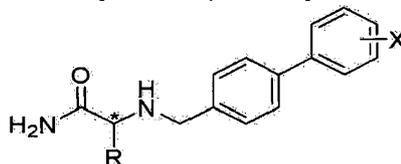
[Aplicación industrial]

- 20 Debido a que el derivado de α -aminoamida puede prevenir la sobreproducción de GABA en astrocitos reactivos del hipotálamo al inhibir la MAO-B, puede mostrar efecto de tratamiento de la obesidad al actuar sobre las neuronas POMC que inducen selectivamente el consumo de energía. En consecuencia, puede superar los efectos secundarios y los problemas de eficacia de los agentes terapéuticos para la obesidad existentes centrados en el sistema nervioso central y la regulación del metabolismo de azúcares/grasas y puede usarse útilmente como un nuevo agente terapéutico para la obesidad. Además, puede usarse de manera útil como agente terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, etc., debido a que puede inhibir la desnaturalización o destrucción de neuronas dopaminérgicas.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de α -aminoamida representado por la [Fórmula química 1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]

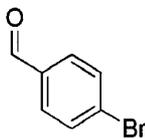


- 5 en donde
- R se selecciona de hidrógeno, metilo, isopropilo e isobutilo; y
- X se selecciona de *p*-trifluorometilo, *p*-trifluorometoxilo, *m*-trifluorometilo, *m*-trifluorometoxilo, *p*-cloro, *m*-cloro, *p*-metoxilo y *m*-metoxilo.
- 10 2. El derivado de α -aminoamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde
- R es hidrógeno o metilo.
3. El derivado de α -aminoamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el derivado de α -aminoamida se selecciona de los siguientes compuestos:
- 15 metanosulfonato de (S)-2-(((2'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((3'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((4'-fluorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((2'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((3'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 20 metanosulfonato de (S)-2-(((4'-clorobifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((2'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((3'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((3'-trifluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 25 metanosulfonato de (S)-2-(((4'-trifluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((3'-metoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (S)-2-(((4'-metoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (R)-2-(((3'-trifluorometoxibifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 metanosulfonato de (R)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)propanamida,
 30 metanosulfonato de (R)-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)acetamida,
 metanosulfonato de (R)-3-metil-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)butanamida y
 metanosulfonato de (R)-4-metil-2-(((4'-trifluorometilbifenil-4-il)metil)amino)pentanamida.
4. El derivado de α -aminoamida o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el derivado de α -aminoamida es un isómero (S).

5. Un método para preparar un derivado de α -aminoamida, que comprende:

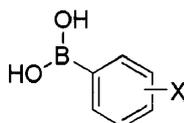
(A) una etapa de sintetizar un compuesto de fórmula química 1c haciendo reaccionar un compuesto de fórmula química 1a con un compuesto de fórmula química 1b:

[Fórmula química 1a]

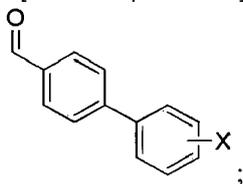


5

[Fórmula química 1b]

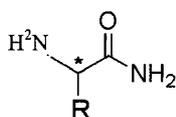


[Fórmula química 1c]

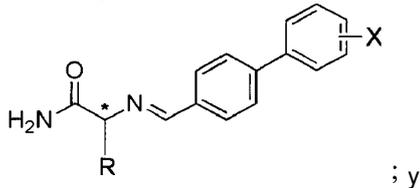


10 (B) una etapa de sintetizar un compuesto de fórmula química 1e haciendo reaccionar el compuesto de fórmula química 1c con un compuesto de fórmula química 1d:

[Fórmula química 1d]



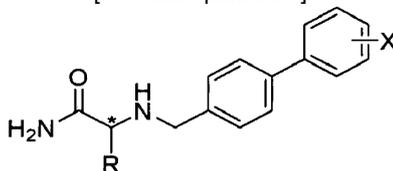
[Fórmula química 1e]



15

(C) una etapa de convertir el compuesto de fórmula química 1e en un derivado de α -aminoamida de fórmula química 1:

[Fórmula química 1]



en donde

20 R se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo; y

X se selecciona de metilo halogenado, etilo halogenado, metoxilo halogenado, etoxilo halogenado, metoxilo y etoxilo.

6. Un inhibidor de la monoaminoxidasa B (MAO-B) que comprende el derivado de α -aminoamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo.

7. El derivado de α -aminoamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa.
- 5 8. El derivado de α -aminoamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso según la reivindicación 7, en donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, epilepsia y depresión.
9. Un inhibidor de producción de ácido γ -aminobutírico (GABA) que comprende el derivado de α -aminoamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo.
- 10 10. El derivado de α -aminoamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

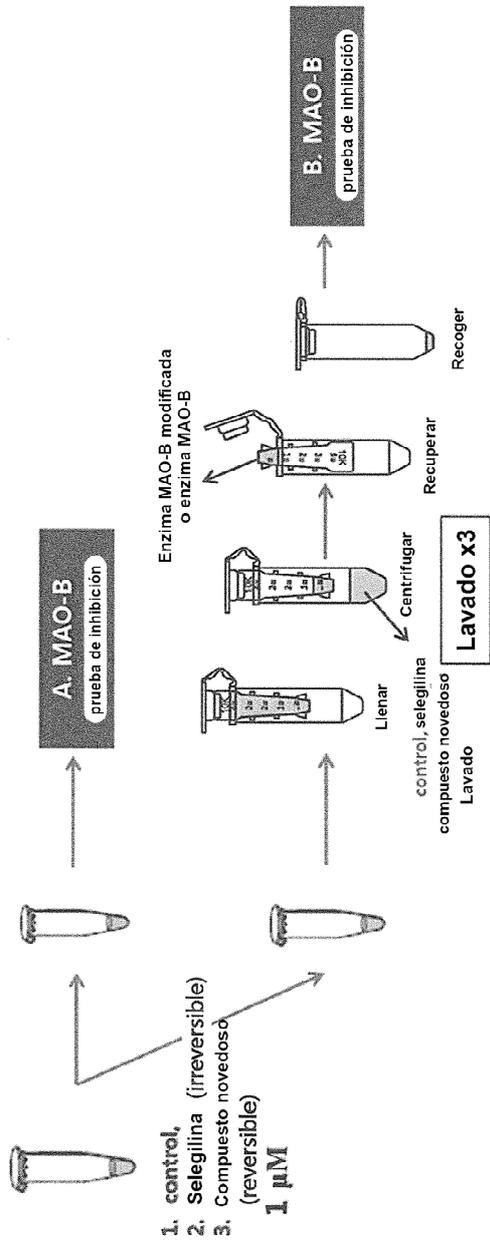


FIG. 1

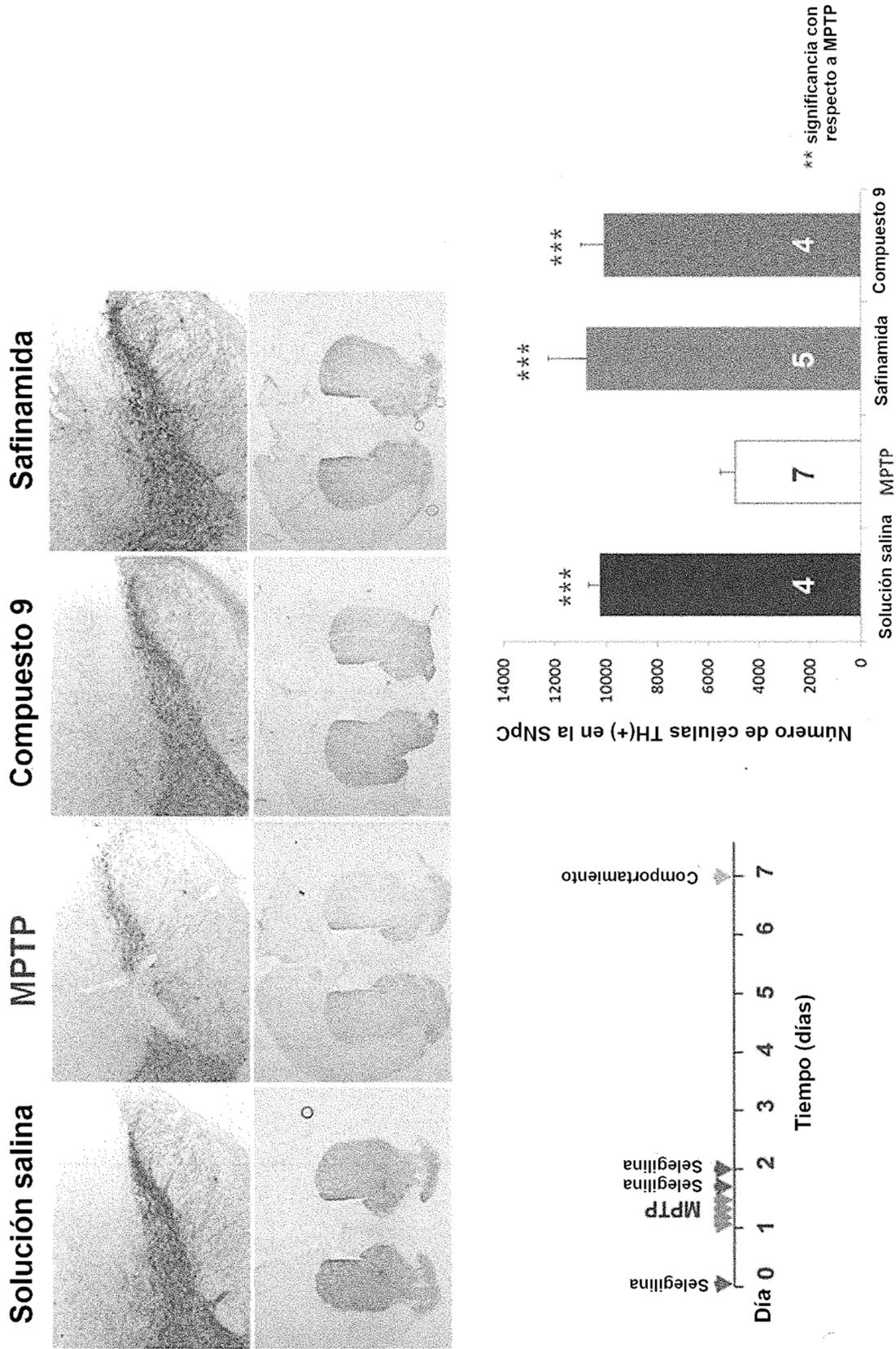
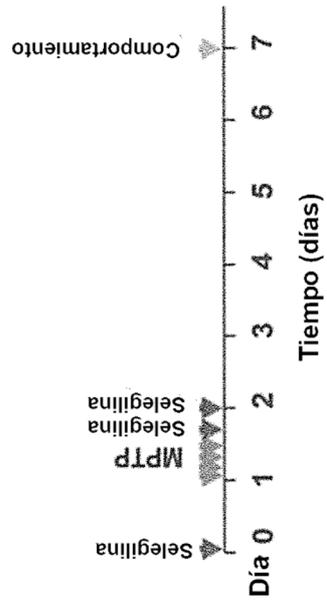


FIG. 2a



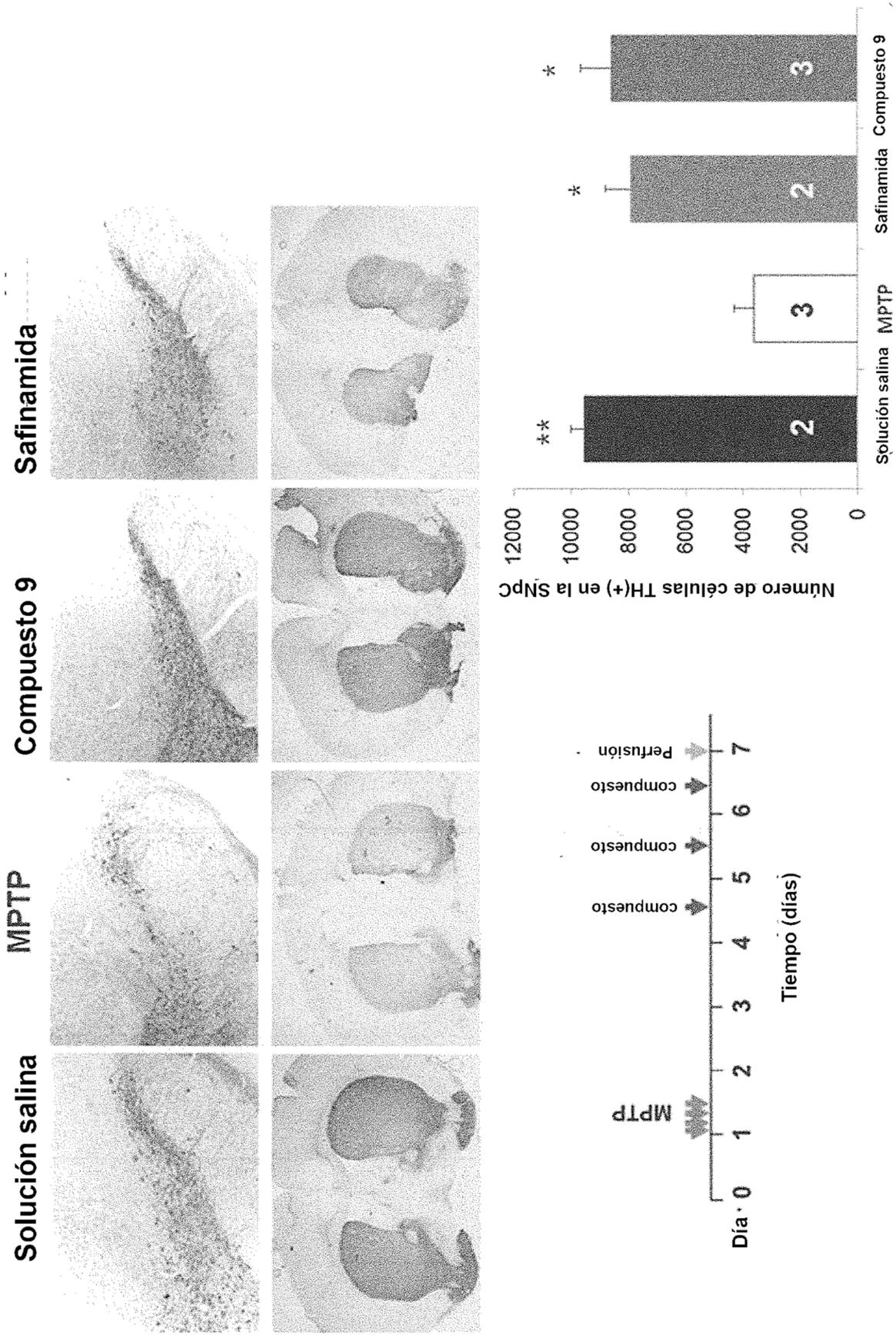


FIG. 2b

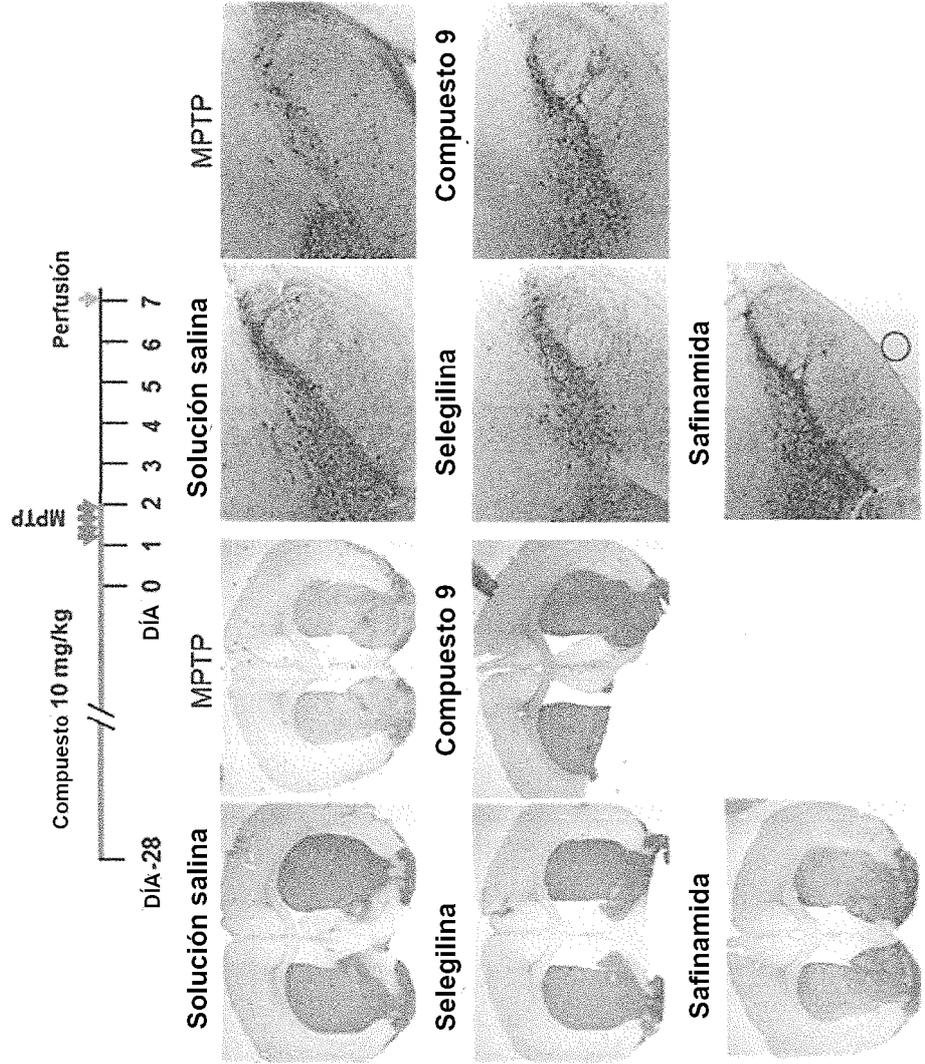
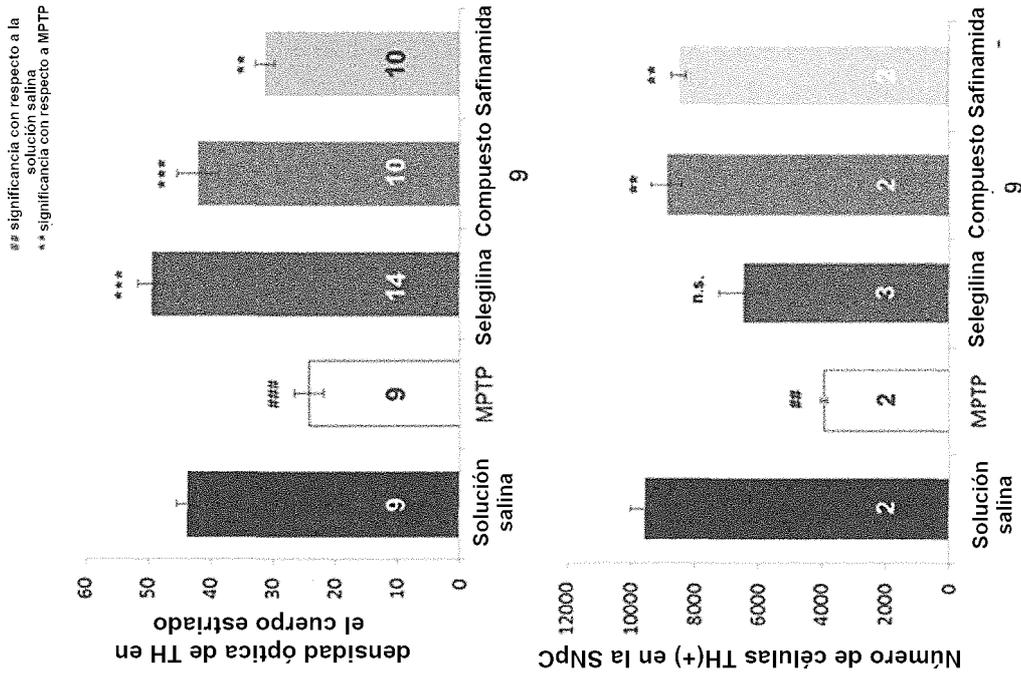


FIG. 2c

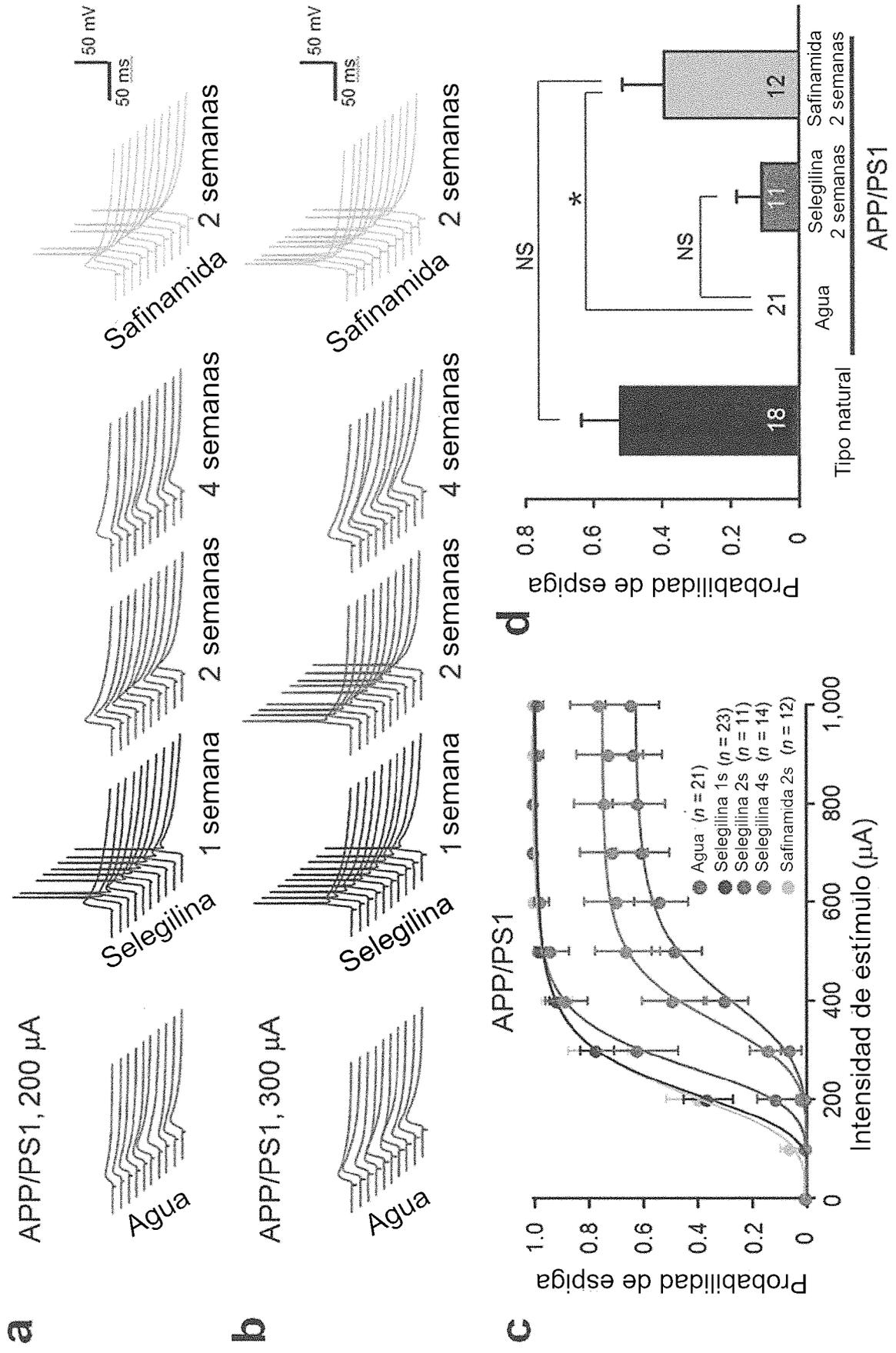


FIG. 3a

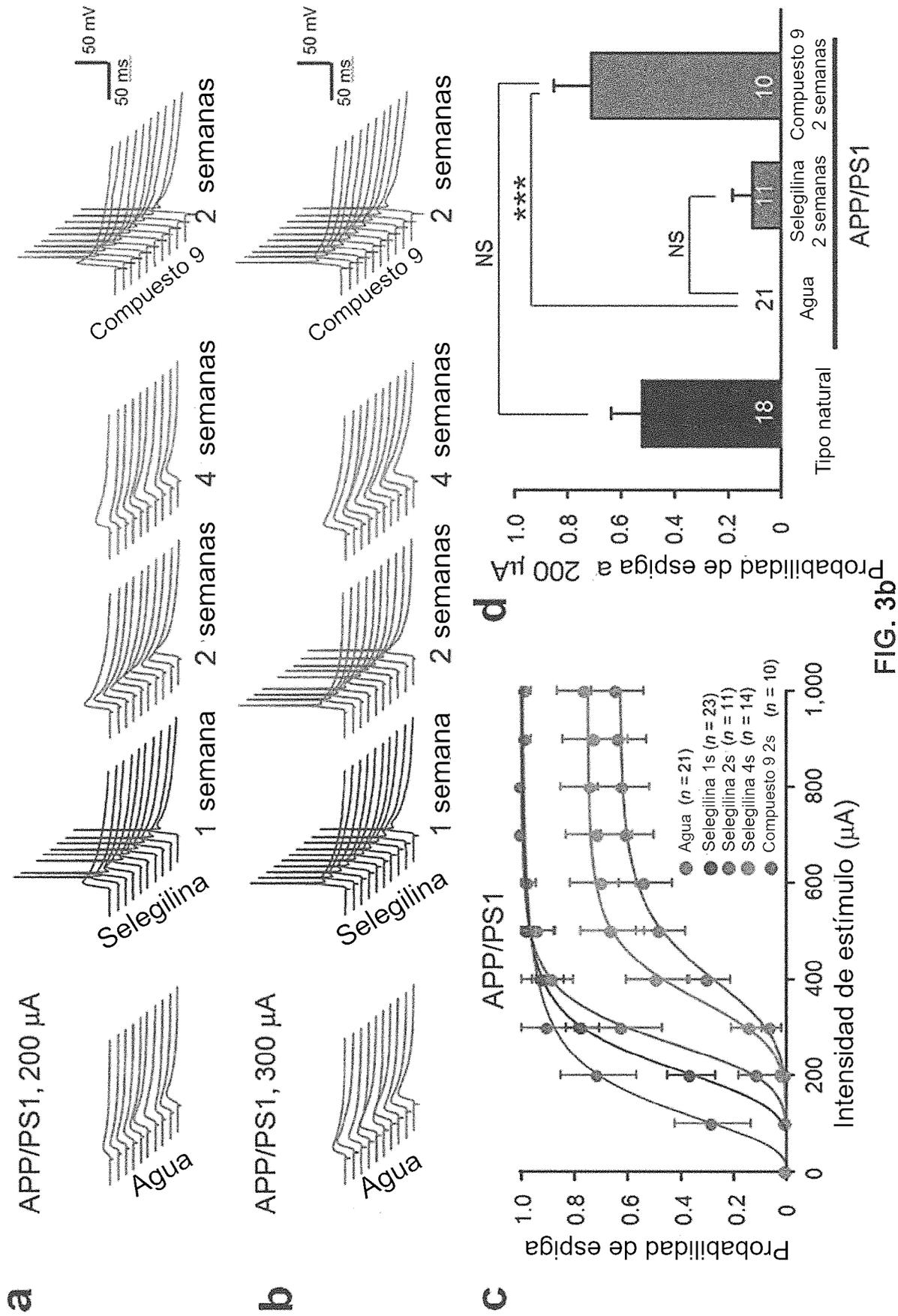


FIG. 3b_d

FIG. 4

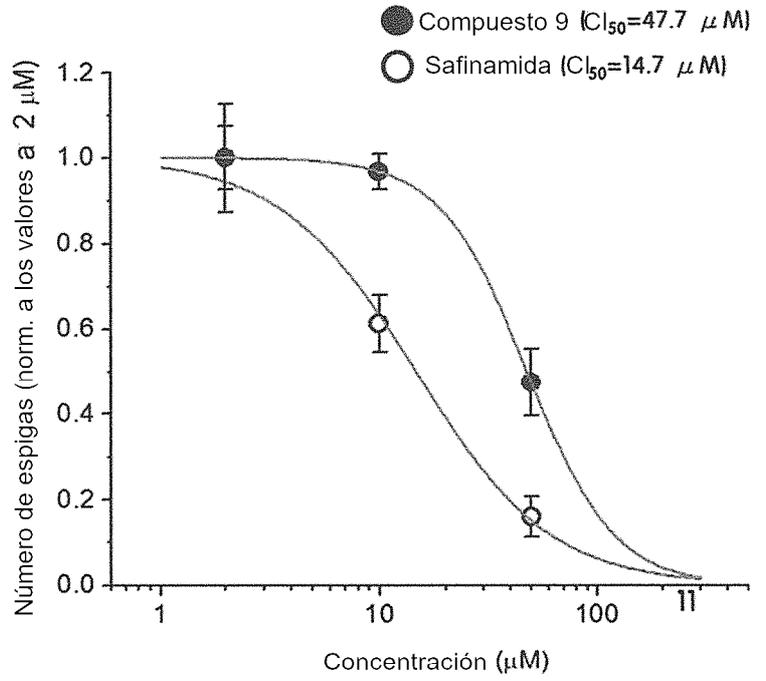
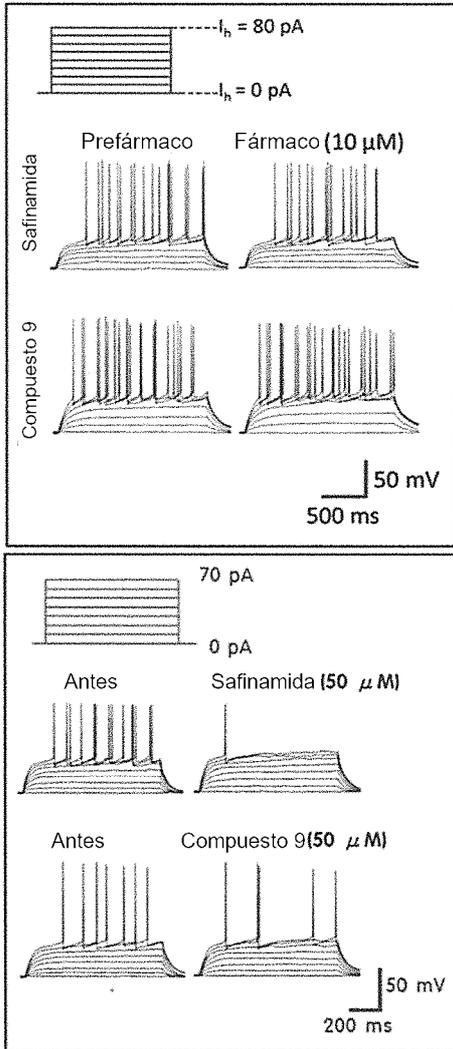
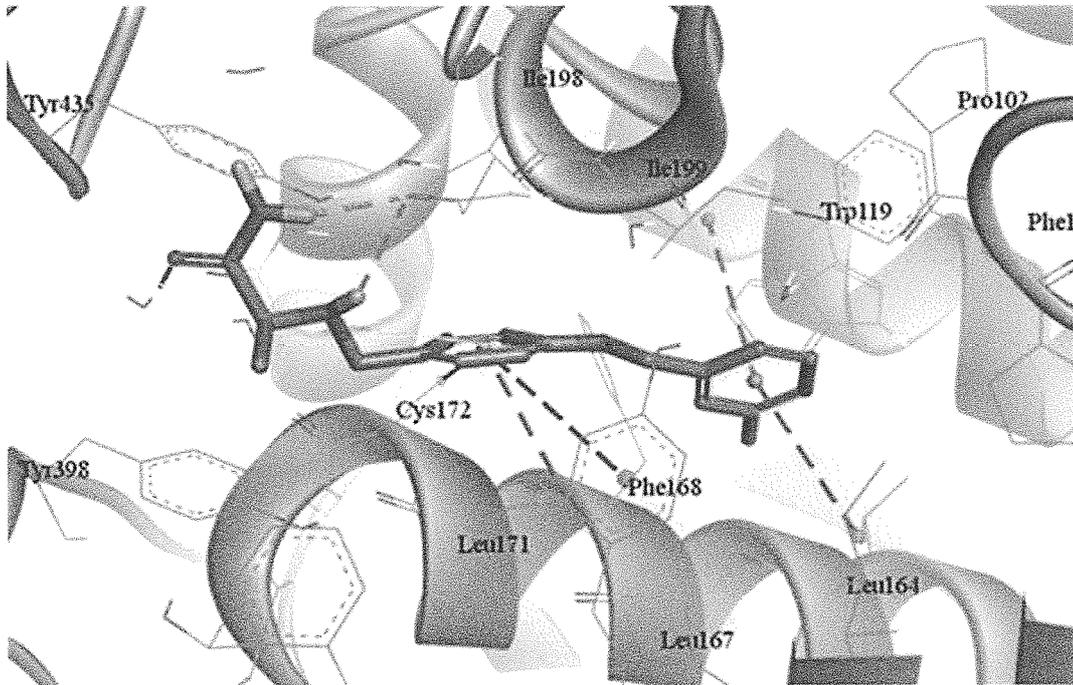
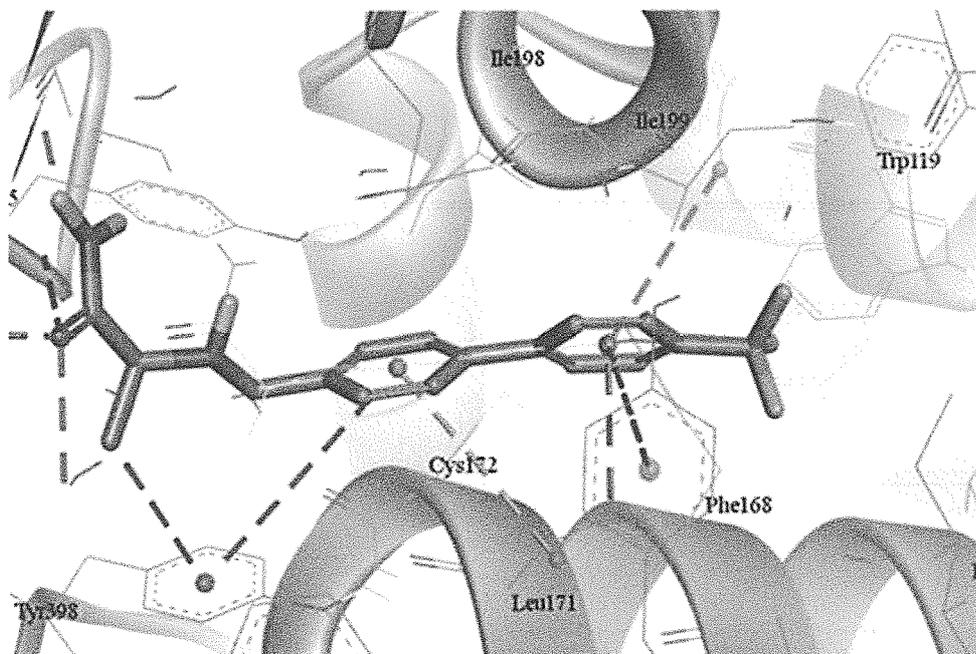


FIG. 5



Safinamida (Puntuación SP: $-10,862$ kcal/mol)



Compuesto 9 (Puntuación SP: $-11,795$ kcal/mol)

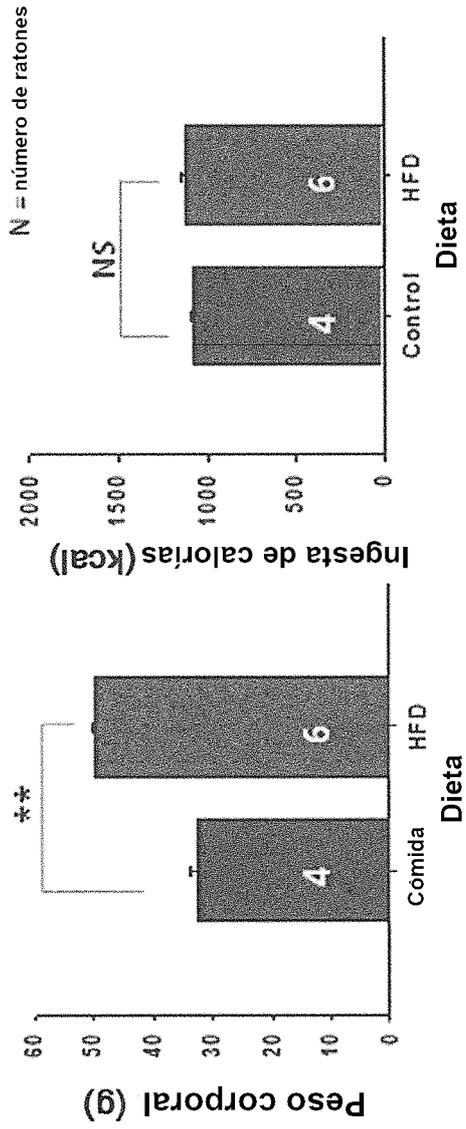
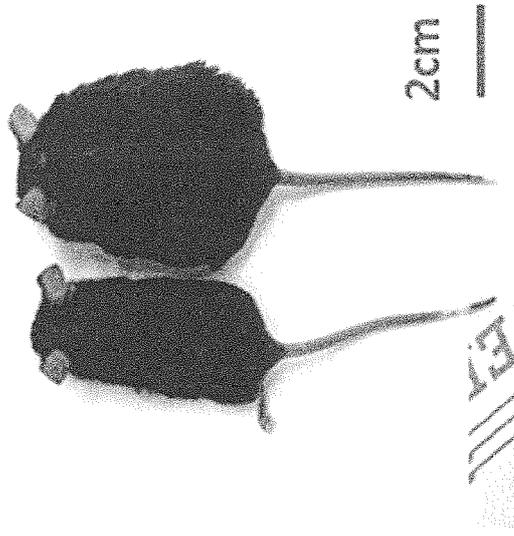
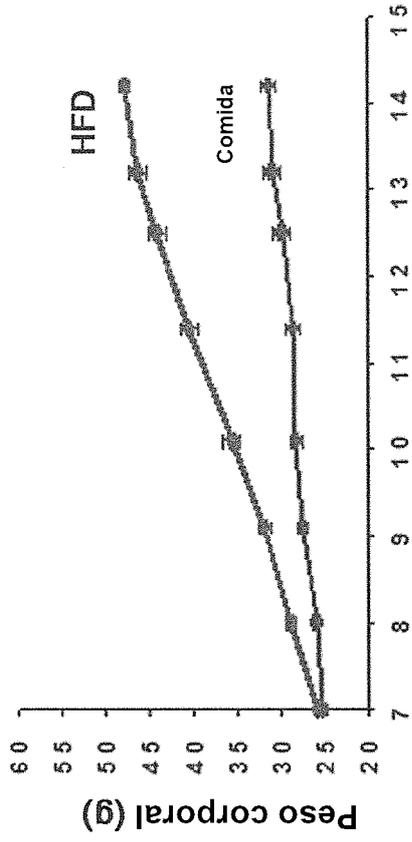
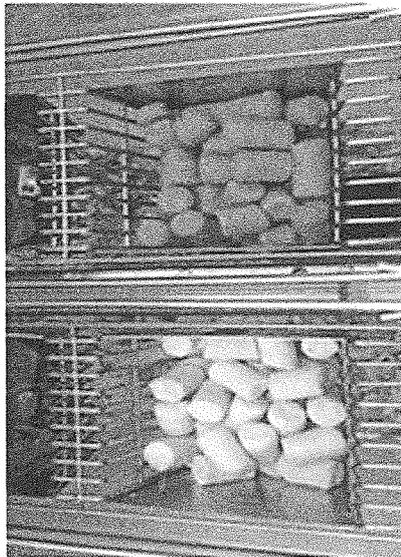
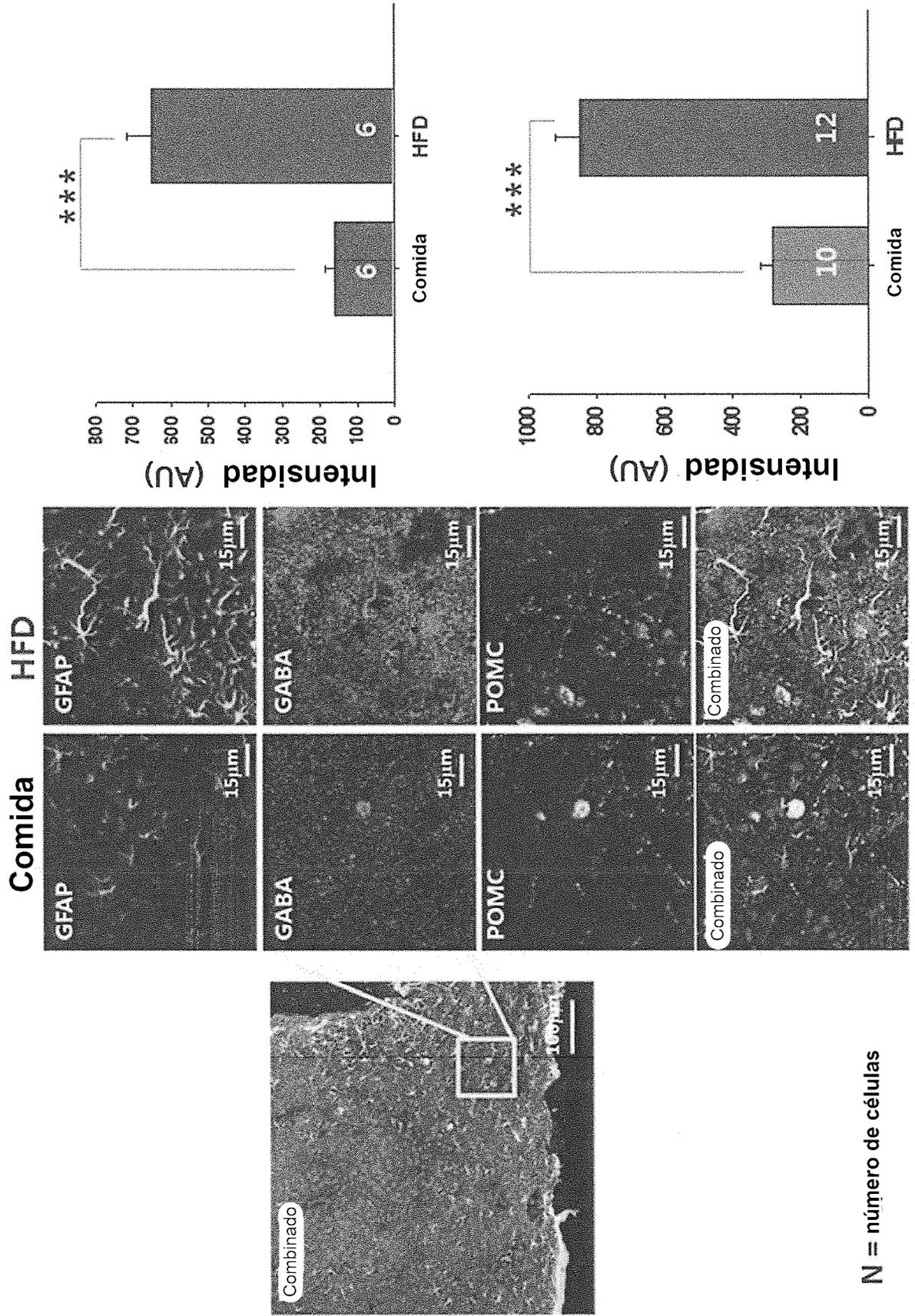


FIG. 6



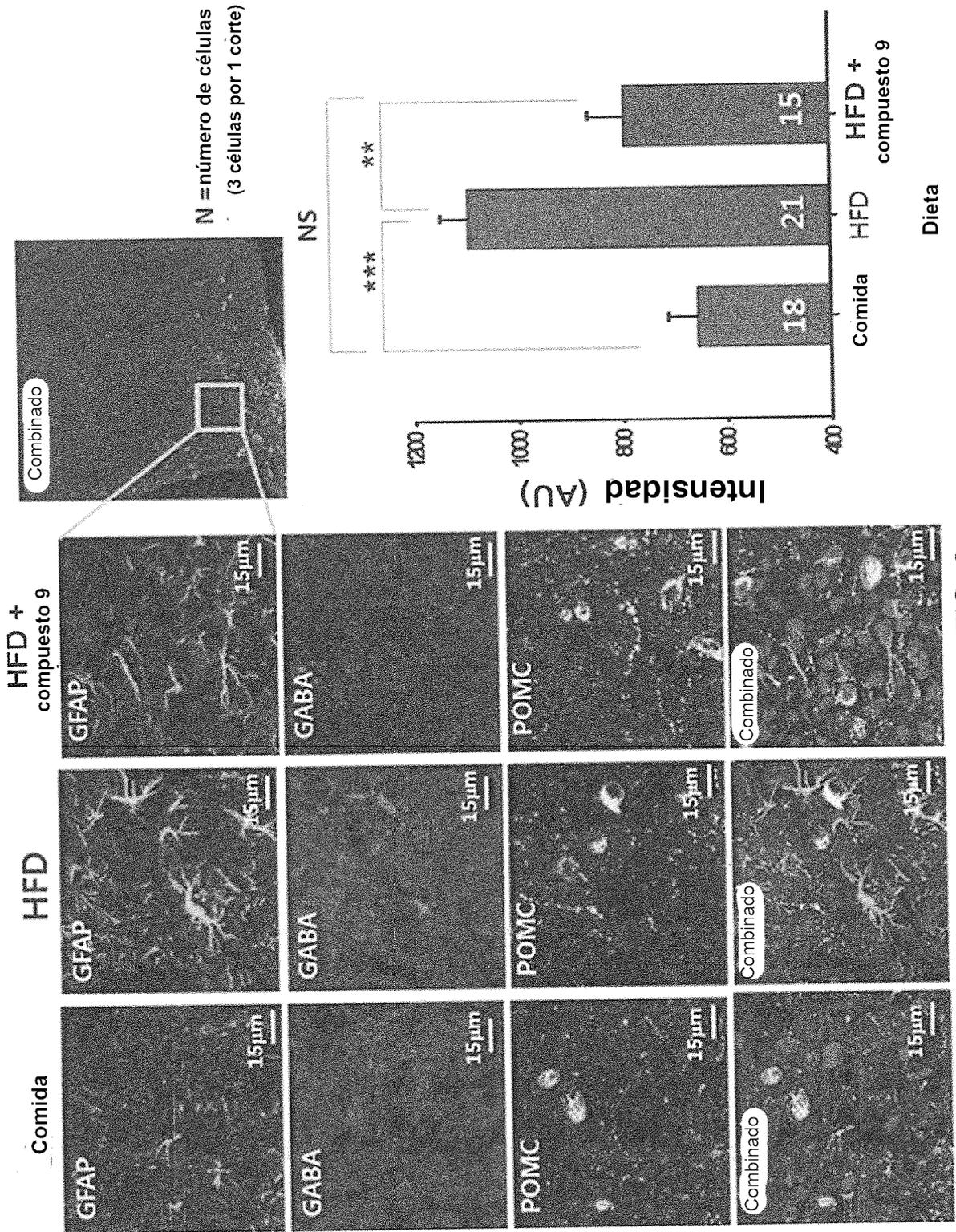


FIG. 9