

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 418**

51 Int. Cl.:

C07D 473/32 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2013 PCT/US2013/026359**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13123335**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2013 E 13749377 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2814828**

54 Título: **Derivados de difenil purina restringidos periféricamente**

30 Prioridad:

17.02.2012 US 201261600229 P

11.09.2012 US 201261699523 P

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

23.11.2020

73 Titular/es:

**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE (100.0%)
3040 Cornwallis Road, P.O. Box 12194
Research Triangle Park, North Carolina 27709, US**

72 Inventor/es:

**MAITRA, RANGAN;
FULP, ALAN BRADLEY;
ZHANG, YANAN y
SELTZMAN, HERBERT H.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 795 418 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 difenil purina restringidos periféricamente

Campo de la invención

5 La presente solicitud está dirigida a diversos compuestos y métodos de preparación de compuestos que son capaces de funcionar como antagonistas del receptor de cannabinoide 1 (CB1). La solicitud también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, que también pueden contener uno o más agentes terapéuticos adicionales. También está dirigida a métodos de tratamiento de diversas afecciones que pueden responder al antagonismo de los receptores CB1, incluyendo, pero no limitado a, síndromes metabólicos (incluyendo enfermedad hepática, obesidad, y diabetes).

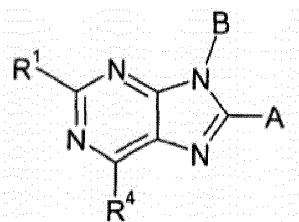
10 Antecedentes de la invención

Los receptores de cannabinoide (CBR) pertenecen al sistema endocannabinoide (EC), que consiste en receptores, transportadores, endocannabinoide, y enzimas implicados en la síntesis y degradación de los endocannabinoide. El sistema EC regula muchos procesos fisiológicos importantes y varios componentes del sistema EC están siendo evaluados como dianas para tratar un conjunto diverso de indicaciones, incluyendo obesidad, enfermedad hepática, diabetes, dolor e inflamación. Hasta la fecha, se han identificado dos receptores de cannabinoide diferentes (referidos como CB1 y CB2). Los receptores CB1 y CB2 se encuentran en la clase de receptores acoplados a la proteína G, y funcionan principalmente para activar las proteínas G inhibitorias (Gi/o).

15 El receptor CB1 se expresa predominantemente en el sistema nervioso central (SNC) y también en los tejidos periféricos. Por consiguiente, durante años se han desarrollado fármacos dirigidos a los receptores CB1 para tratar diversos trastornos metabólicos incluyendo obesidad y diabetes. El primer fármaco selectivo para CB1 que se desarrolló para uso médico fue rimonabant, un agonista inverso/antagonista. El rimonabant se diseñó para tratar la obesidad y otros trastornos relacionados que tienen componentes tanto del SNC como periféricos. Aunque se ha demostrado que el rimonabant tiene eficacia clínica en ensayos clínicos, se retiró de los mercados europeos y se le denegó la aprobación de la FDA en los Estados Unidos debido a efectos secundarios relacionados con el SNC, incluyendo ansiedad, depresión e ideación suicida. El desarrollo de otros compuestos relacionados (p. ej., taranabant, otenabant, e ibipinabant) se interrumpió sobre la base de estos efectos secundarios observados. Por consiguiente, sería beneficioso proporcionar antagonistas de CB1 que sean efectivos, pero que no den lugar a dichos efectos secundarios relacionados con el SNC.

20 WO 2010/019762 A1 describe bloqueantes del receptor de cannabinoide basados en purina y composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos para usar los mismos para tratar obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos, y una combinación de los mismos.

WO 2004/037823 A1 se refiere a compuestos de la Fórmula



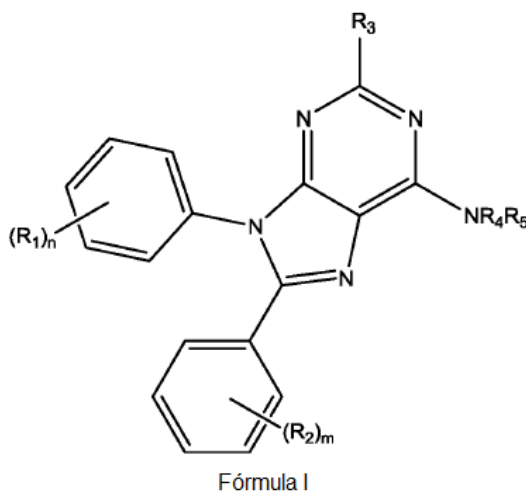
35 que actúan como ligandos del receptor de cannabinoide y a sus usos en el tratamiento de enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoide en animales.

Compendio de la invención

40 La presente invención proporciona compuestos útiles como antagonistas del receptor CB1 y métodos de síntesis de dichos compuestos. En determinadas realizaciones, se han desarrollado compuestos restringidos periféricamente que no cruzan la barrera hematoencefálica en un esfuerzo de mantener la capacidad de bloquear el receptor CB1 mientras se minimizan los efectos secundarios relacionados con el SNC observados con antagonistas de CB1.

También proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, que pueden ser útiles en el tratamiento de diversas afecciones y/o trastornos que responden al antagonismo de los receptores CB1. La invención proporciona además compuestos para uso en métodos para tratar dichas afecciones y/o trastornos, incluyendo, pero no limitado a, trastornos/síndromes metabólicos, incluyendo enfermedad hepática, obesidad, diabetes, y dislipidemias. Por ejemplo, en un aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto para uso en un método para tratar una afección que comprende administrar a un sujeto, que necesita tratamiento para la afección, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o un éster, amida, sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que actúa como un antagonista en los receptores CB1 como se muestra en la reivindicación 1. En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto según la Fórmula I:



5 en donde:

cada R_1 , R_2 , y R_3 es H o un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente (p. ej., CF_3), alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $NR_6CO_2R_7$, $CR_6R_7OR_8$, $CONR_6R_7$, CO_2R_6 , CN, NO_2 , N_3 , alquilo C1-3, R_9SO , R_9SO_2 , CF_3S , y CF_3SO_2 ;

10 R_4 y R_5 tomados conjuntamente forman un anillo piperidina con el átomo de nitrógeno al que están unidos, en donde el anillo piperidina está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $NR_6SO_2R_9$, y $NR_6CO_2R_7$ y está sustituido además opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente (p. ej., fenilo), aralquilo sustituido opcionalmente, alcarilo sustituido opcionalmente, NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $CR_6R_7OR_8$, CO_2R_6 , CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C1-3, R_9SO , R_9SO_2 , CF_3S , y CF_3SO_2 , $NR_6SO_2R_9$, $NR_6CONR_7R_{11}$, $NR_6CO_2R_7$, y $CONR_6R_7$;

R_6 , R_7 , y R_8 se seleccionan independientemente de H y alquilo C1-10 sustituido opcionalmente;

R_9 es H o alquilo C1-10 sustituido opcionalmente (p. ej., CF_3);

R_{11} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, y $CR_6R_7CO_2R_8$;

20 m y n son cada uno independientemente números enteros de 0 a 5;

o un éster, amida, sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, n es 1 y el sustituyente R_1 está en la posición para y m es 1 y el sustituyente R_2 está en la posición orto. En algunas realizaciones, R_1 y R_2 son ambos sustituyentes halo (p. ej., Cl). En determinadas realizaciones, R_3 es H.

25 En determinadas realizaciones, R_{10} es H. En determinadas realizaciones, R_9 es CH_3 .

R_4 y R_5 tomados conjuntamente forman un anillo piperidina con el átomo de nitrógeno al que están unidos. En determinadas realizaciones, el anillo piperidina está sustituido en la posición 4 con uno o dos sustituyentes y puede estar sustituido opcionalmente en otras posiciones en el anillo piperidina. En determinadas realizaciones, la piperidina está disustituida en la posición 4, en donde un sustituyente de la piperidina en la posición 4 es un grupo arilo sustituido opcionalmente (p. ej., fenilo) y el otro sustituyente de la piperidina en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en $NR_6SO_2R_9$, y $NR_6CO_2R_7$. En determinadas realizaciones, R_6 es H. En algunas realizaciones, R_9 es CH_3 . En determinadas realizaciones, un sustituyente de la piperidina (p. ej., en la posición 4) es una sulfamida o sulfonamida, $NR_6SO_2R_9$ (p. ej., $NHSO_2CH_3$). En determinadas realizaciones, un sustituyente de la piperidina (p. ej., en la posición 4) es un carbamato, $NR_6CO_2R_7$ (p. ej., $NHC(O)O$ -t-butilo). En determinadas realizaciones, un sustituyente de la piperidina (p. ej., en la posición 4) es una urea, $NR_6CONR_7R_8$. En algunos sustituyentes urea ejemplares, R_6 y $R_7 = H$. En determinados sustituyentes urea, R_{11} es un alquilo, seleccionado del grupo que consiste en etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, sec-butilo, isobutilo, o t-butilo). En algunas realizaciones, el alquilo R_{11} puede comprender uno o más anillos cicloalquilo (p. ej., ciclohexilo).

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención comprenden uno o más centros quirales. En algunas realizaciones, los compuestos pueden proporcionarse en una forma enantiomérica o racémica.

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar o retrasar la progresión de trastornos que se alivian mediante el antagonismo del receptor CB1, comprendiendo el método administrar un compuesto como se describe en la presente memoria. El trastorno puede ser cualquier trastorno que responde al antagonismo del receptor CB1. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en obesidad, enfermedades hepáticas, diabetes, dolor, inflamación, y dislipidemia.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá ahora más completamente de aquí en adelante en la presente memoria. Sin embargo, la invención puede encarnarse en muchas formas diferentes y no debería considerarse que está limitada a las realizaciones mostradas en la presente memoria; en lugar de esto, estas realizaciones se proporcionan de manera que esta descripción cumpla con los requerimientos legales aplicables. Los números semejantes se refieren a elementos semejantes en todo el documento. Tal y como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el/la", incluyen los referentes plurales, a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

La presente invención proporciona compuestos que pueden funcionar como antagonistas en el receptor CB1, así como métodos de preparación y composiciones farmacéuticas de los mismos. En algunas realizaciones específicas, la invención proporciona compuestos que son antagonistas de CB1 selectivos periféricamente. También proporciona métodos para usar dichos compuestos para tratar una variedad de trastornos que pueden responder al antagonismo de los receptores CB1. En particular, las composiciones y métodos pueden usarse en el tratamiento de la obesidad. El tratamiento puede comprender el uso de un compuesto de la presente invención como un único agente activo. En otras realizaciones, el tratamiento puede comprender el uso de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes activos adicionales. La composición farmacéutica específica (o composiciones) usada en la invención, y los métodos de tratamiento proporcionados por la invención, se describen adicionalmente más adelante.

Definiciones

El término "alquilo", tal y como se usa en la presente memoria, significa grupos hidrocarburo saturados lineales, ramificados, o cíclicos (es decir, grupos cicloalquilo). En realizaciones particulares, alquilo se refiere a grupos que comprenden 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C1-10"). En realizaciones adicionales, alquilo se refiere a grupos que comprenden 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C1-8"), 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C1-6"), o 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C1-4"). En otras realizaciones, alquilo se refiere a grupos que comprenden 3-10 átomos de carbono ("alquilo C3-10"), 3-8 átomos de carbono ("alquilo C3-8"), o 3-6 átomos de carbono ("alquilo C3-6"). En realizaciones específicas, alquilo se refiere a metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, y 2,3-dimetilbutilo.

El término "heteroalquilo", tal y como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo que tiene al menos un átomo en la cadena que no es carbono. Los heteroátomos preferidos incluyen azufre, oxígeno, y nitrógeno.

"Sustituido opcionalmente", en referencia a un grupo sustituyente, se refiere a grupos sustituyentes sustituidos opcionalmente con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en, por ejemplo, halo (p. ej., Cl, F, Br, e I); alquilo (p. ej., alquilo C1-10), alquilo halogenado (p. ej., CF₃, 2-Br-etilo, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, o CF₂CF₃); alquenilo C2-4, alquinilo C2-4; hidroxilo; amino; amido; carboxilato; carboxamido; carbamato; carbonato; urea; acetato; alquilamino; arilamino; alcoxi C1-10; arilo; aralquilo, ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; alquiltio; sulfonato; sulfuro; sulfinito; sulfato; sulfóxido; sulfamida; sulfonamida; ácido fosfónico; fosfato; y/o fosfonato.

45 El término "alquenilo", tal y como se usa en la presente memoria, significa restos alquilo en donde al menos un enlace C-C saturado se reemplaza por un enlace doble. En realizaciones particulares, alquenilo se refiere a grupos que comprenden 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C2-10"). En realizaciones adicionales, alquenilo se refiere a grupos que comprenden 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C2-8"), 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C2-6"), o 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C2-4"). En realizaciones específicas, alquenilo puede ser vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, o 5-hexenilo.

55 El término "alquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, significa restos alquilo en donde al menos un enlace C-C saturado se reemplaza por un enlace triple. En realizaciones particulares, alquinilo se refiere a grupos que comprenden 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C2-10"). En realizaciones adicionales, alquinilo se refiere a grupos que comprenden 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C2-8"), 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C2-6"), o 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C2-4"). En realizaciones específicas, alquinilo puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-

hexinilo, o 5-hexinilo.

5 El término "alcoxi", tal y como se usa en la presente memoria, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada unidos por un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo), en donde alquilo es como se ha descrito anteriormente. En realizaciones particulares, alcoxi se refiere a grupos unidos por oxígeno que comprenden 1 a 10 átomos de carbono ("alcoxi C1-10"). En realizaciones adicionales, alcoxi se refiere a grupos unidos por oxígeno que comprenden 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C1-8"), 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C1-6"), 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C1-4") o 1 a 3 átomos de carbono ("alcoxi C1-3").

El término "halo" o "halógeno", tal y como se usa en la presente memoria, significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

10 El término "alquilito", tal y como se usa en la presente memoria, significa un grupo tio con uno o más sustituyentes alquilo, donde alquilo se define como anteriormente.

Los términos "aralquilo" y "arilalquilo", tal y como se usan en la presente memoria, significan un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido a la molécula a través de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

Los términos "alcarilo" y "alquilarilo", tal y como se usan en la presente memoria, significan un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a la molécula a través de un grupo arilo como se define más adelante.

15 El término "amino", tal y como se usa en la presente memoria, significa un resto representado por la estructura NR₂, e incluye aminas primarias, y aminas secundarias y terciarias sustituidas con alquilo o arilo (es decir, alquilamino o arilamino, respectivamente). Así, R₂ puede representar dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo, dos restos arilo, un resto arilo y un resto alquilo, un átomo de hidrógeno y un resto alquilo, o un átomo de hidrógeno y un resto arilo.

20 Alquil(amino) es un resto representado por la estructura -RNR₂ e incluye un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a un grupo amino como se ha definido anteriormente, en donde el resto está unido a otra parte de una molécula a través del grupo alquilo.

El término "cicloalquilo" significa un anillo monocíclico o policíclico no aromático que comprende átomos de carbono e hidrógeno.

25 El término "arilo", tal y como se usa en la presente memoria, significa un anillo de carbono monocíclico, bicíclico, o tricíclico estable de hasta 8 miembros en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático como se define por la regla de Hückel 4n+2. Los grupos arilo ejemplares según la invención incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, y bifenilo.

30 El término "derivado", tal y como se usa en la presente memoria, significa un compuesto que se forma a partir de un compuesto de partida similar, uniendo otra molécula o átomo al compuesto de partida. Además, los derivados, según la invención, engloban uno o más compuestos formados a partir de un compuesto precursor a través de la adición de uno o más átomos o moléculas o a través de la combinación de dos o más compuestos precursores.

El término "profármaco", tal y como se usa en la presente memoria, significa cualquier compuesto que, cuando se administra a un mamífero, se convierte en todo o en parte en un compuesto de la invención.

35 El término "metabolito activo", tal y como se usa en la presente memoria, significa un compuesto fisiológicamente activo que se produce por el metabolismo de un compuesto de la invención, o un profármaco del mismo, cuando dicho compuesto o profármaco se administra a un mamífero.

Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" o "dosis terapéuticamente efectiva", tal y como se usan en la presente memoria, son intercambiables y significan una concentración de un compuesto según la invención, o una variante biológicamente activa del mismo, suficiente para incitar el efecto terapéutico deseado según los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria.

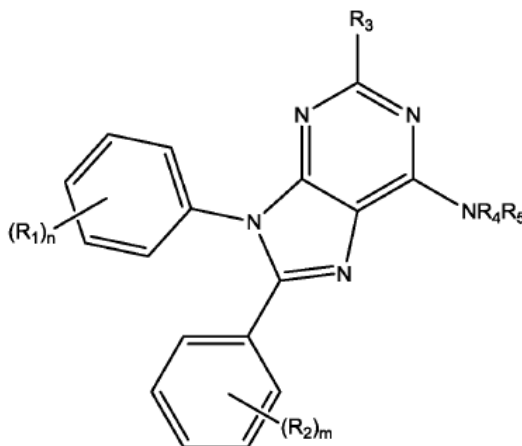
40 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal y como se usa en la presente memoria, significa un vehículo que se usa convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, administración, y/o el efecto de curación de un agente biológicamente activo.

45 El término "administración intermitente", tal y como se usa en la presente memoria, significa la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de una composición según la invención, seguido de un periodo de tiempo de interrupción, que se sigue entonces por otra administración de una dosis terapéuticamente efectiva, y así sucesivamente.

Agentes activos

50 La presente invención proporciona compuestos, métodos de preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos de tratamiento de diversas afecciones usando dichos compuestos y composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos según la siguiente estructura:



Fórmula I

en donde:

5 cada R₁, R₂, y R₃ es H o un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo (Cl, F, o Br), OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, NR₆R₇, NR₆COR₇, NR₆CO₂R₇, CR₆R₇OR₈, CONR₆R₇, CO₂R₆, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquiltio C1-3, R₉SO, R₉SO₂, CF₃S, y CF₃SO₂;

10 R₄ y R₅ tomados conjuntamente forman un anillo piperidina con el átomo de nitrógeno al que están unidos, en donde el anillo piperidina está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en NR₆SO₂R₉, y NR₆CO₂R₇ y está sustituido además opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente (p. ej., fenilo), aralquilo sustituido opcionalmente, alcarilo sustituido opcionalmente, NR₆R₇, NR₆COR₇, CR₆R₇OR₈, CO₂R₆, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquiltio C1-3, R₉SO, R₉SO₂, CF₃S, y CF₃SO₂, NR₆SO₂R₉, NR₆CONR₇R₁₁, NR₆CO₂R₇, y CONR₆R₇;

15 R₆, R₇, y R₈ se seleccionan independientemente de H y alquilo C1-10 sustituido opcionalmente;

R₉ es H, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, NR₆R₇, o NR₆COR₇;

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, y CR₆R₇CO₂R₈;

m y n son cada uno independientemente números enteros de 0 a 5;

o un éster, amida, sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En determinadas realizaciones, R₁₀ es H. En determinadas realizaciones, R₉ es CH₃.

25 R₄ y R₅ tomados conjuntamente forman un anillo piperidina con el átomo de nitrógeno al que están unidos. En determinadas realizaciones, el anillo piperidina está sustituido en la posición 4 con uno o dos sustituyentes y puede estar sustituido opcionalmente en otras posiciones en el anillo piperidina. En determinadas realizaciones, un sustituyente de la piperidina en la posición 4 es un grupo fenilo y el otro sustituyente de la piperidina en la posición 4 se selecciona del grupo que consiste en NR₆SO₂R₉, y NR₆CO₂R₇. En determinadas realizaciones, un sustituyente de la piperidina (p. ej., en la posición 4) es una sulfamida o sulfonamida, NR₆SO₂R₉ (p. ej., NHSO₂CH₃). En determinadas realizaciones, un sustituyente de la piperidina (p. ej., en la posición 4) es un carbamato, NR₆CO₂R₇ (p. ej., NHC(O)O-t-butilo). En algunos sustituyentes urea ejemplares, R₆ y R₇ = H. En determinados sustituyentes urea, R₁₁ es un alquilo, seleccionado del grupo que consiste en etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, sec-butilo, isobutilo, o t-butilo). En determinadas realizaciones, el alquilo R₁₁ puede comprender uno o más grupos cicloalquilo.

30 En algunas realizaciones de la Fórmula II, p = 0.

En determinadas realizaciones de las Fórmulas I y II, n es 1 y el sustituyente R₁ está en la posición para y m es 1 y el sustituyente R₂ está en la posición orto. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son ambos sustituyentes halo (p. ej., Cl). En determinadas realizaciones, R₃ es H. R₆, en determinadas realizaciones de las Fórmulas I y II, es H.

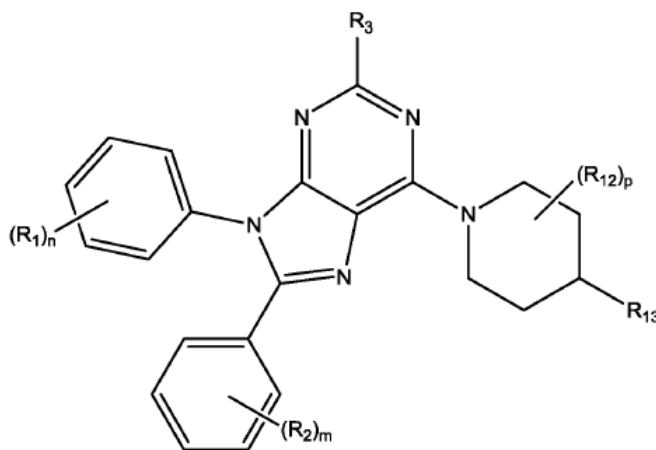
35 Determinados compuestos según las Fórmulas I y II son compuestos con áreas superficiales polares topológicas ("TPSA") relativamente altas. Se ha mostrado que las TPSA se correlacionan con el transporte pasivo a través de las

membranas. En determinadas realizaciones, es deseable proporcionar compuestos con una penetración mínima a través de la barrera hematoencefálica. Dichos compuestos pueden estar dirigidos a receptores periféricos y reducir así los efectos secundarios potenciales relacionados con el sistema nervioso central. Generalmente, los valores altos de TPSA se corresponden con una menor penetración en el SNC y pueden ser así deseables.

5 Una TPSA puede calcularse para cualquier compuesto dado para predecir la capacidad de ese compuesto de penetrar a través de la barrera hematoencefálica. Pueden usarse diversos métodos para dichos cálculos y predicciones, tales como modelos computacionales. Por ejemplo, los métodos para calcular el área superficial polar molecular como una suma de contribuciones basadas en fragmentos se describen en Ertl *et al.*, *J. Med. Chem.* 43: 3714-3417 (2000). En determinadas realizaciones, los valores de TPSA para los compuestos se calculan usando software disponible
10 comercialmente de Advanced Chemistry Development (ACD 10, ACD/ChemSketch). En algunas realizaciones preferidas, se proporcionan compuestos de las Fórmulas I y/o II, en donde las TPSA de dichos compuestos son mayores que la de otenabant (es decir, mayores de aproximadamente 50). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las TPSA de los compuestos según la presente invención son mayores de aproximadamente 55, mayores de aproximadamente 60, mayores de aproximadamente 65, mayores de aproximadamente 70, o mayores de
15 aproximadamente 75. Determinados compuestos pueden presentar TPSA mayores de aproximadamente 80, mayores de aproximadamente 90, o mayores de aproximadamente 100.

Por consiguiente, en determinadas realizaciones de la presente invención, se proporcionan compuestos que presentan una penetración relativamente baja a través de la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, los compuestos pueden presentar preferiblemente una penetración menor a través de la barrera hematoencefálica que el rimonabant. La penetración de los compuestos puede medirse por cualquier medio, incluyendo, pero no limitado a: métodos *in vivo*
20 tales como inyección intravenosa/muestreo cerebral, índice de captación cerebral, perfusión cerebral, autorradiografía cuantitativa, registro externo (MRI, SPECT, PET), microdiálisis, o muestreo CSF; y métodos *in vitro* tales como mediciones de unión, captación, y eflujo en microvasos cerebrales recién aislados y cultivos de células endoteliales. Las revisiones de diversos métodos para la predicción y medición de la penetración a través de la barrera hematoencefálica pueden encontrarse en Bickel, *NeuroRx*® 2:15-26 (2005) y Liu, *Drug Metabolism and Disposition* 32(1): 132-139 (2004).

En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos que contienen pirimidina de Fórmula IA, así como ésteres, amidas, sales, solvatos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, según la siguiente estructura.



Fórmula IA

30 en donde R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente (p. ej., fenilo), aralquilo sustituido opcionalmente, alcarilo sustituido opcionalmente, NR₆R₇, NR₆COR₇, CR₆R₇OR₈, CO₂R₆, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquiltio C1-3, R₉SO, R₉SO₂, CF₃S, y CF₃SO₂, NR₆SO₂R₉, NR₆CONR₇R₁₁, NR₆CO₂R₇, y CONR₆R₇;

35 R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en NR₆SO₂R₉, y NR₆CO₂R₇;

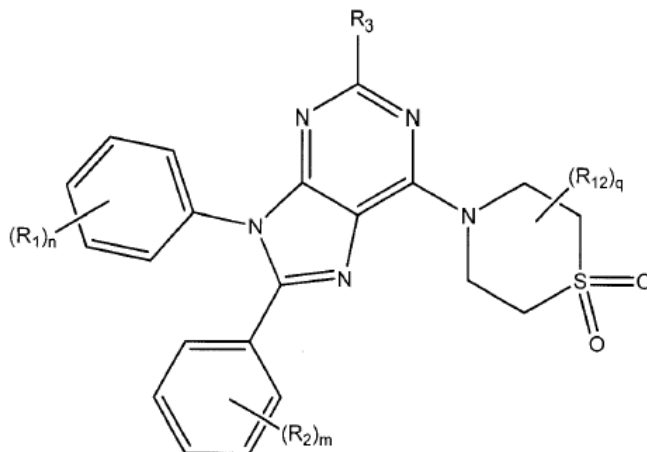
y p es un número entero de 0-9.

En los compuestos según la Fórmula IA, R₁₃ puede ser una sulfamida o sulfonamida, NR₆SO₂R₉ (p. ej., NHSO₂CH₃) o un carbamato, NR₆CO₂R₇ (p. ej., NHC(O)O-t-butilo). En algunos sustituyentes urea ejemplares, R₆ y R₇ = H. En determinados sustituyentes urea, R₁₁ es un alquilo, seleccionado del grupo que consiste en etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, sec-butilo, isobutilo, o t-butilo). En determinadas realizaciones, p = 1 y el sustituyente R₁₂ está unido al mismo carbono que R₁₃. En algunas realizaciones, R₁₂ es arilo (p. ej., fenilo) o arilo sustituido
40

opcionalmente (p. ej., fenilo sustituido opcionalmente).

en donde a y b son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 9. En determinadas realizaciones, tanto a como b son 1.

- 5 En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos que contienen 1,1-dióxido de tiomorfolina de la Fórmula IC, así como ésteres, amidas, sales, solvatos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos según la siguiente estructura:

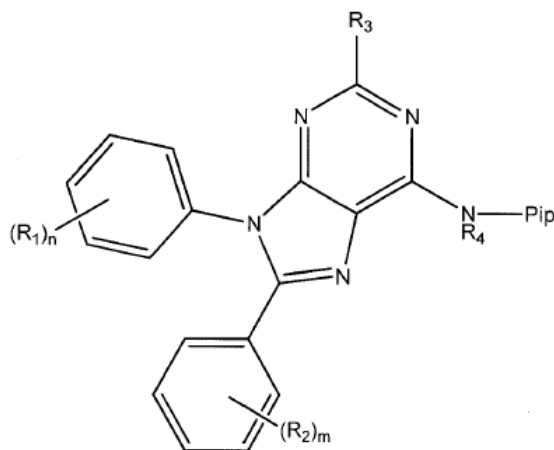


Fórmula IC

- 10 en donde R_{12} se selecciona del grupo que consiste en halo, OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente (p. ej., fenilo), aralquilo sustituido opcionalmente, alcarilo sustituido opcionalmente, NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $CR_6R_7OR_8$, CO_2R_6 , CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquiltio C1-3, R_9SO , R_9SO_2 , CF_3S , CF_3SO_2 , $NR_6SO_2R_9$, $NR_6CONR_7R_{11}$, $NR_6CO_2R_7$, y $CONR_6R_7$; y

q es un número entero de 0-9. En determinadas realizaciones, q = 0.

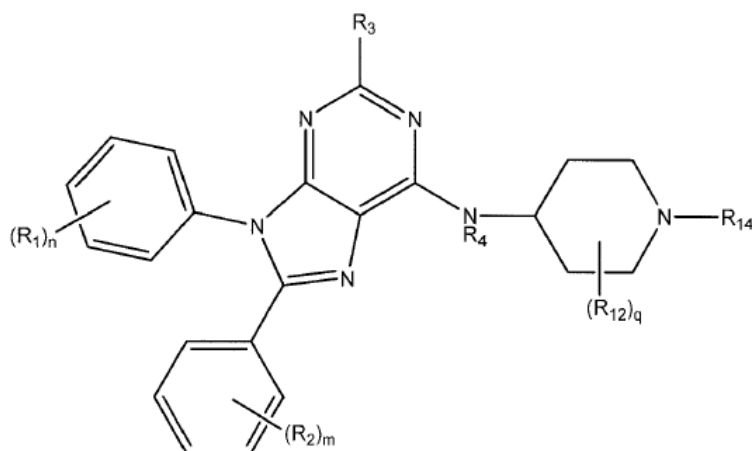
- 15 En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos que contienen piperidina de Fórmula ID, así como ésteres, amidas, sales, solvatos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, según la siguiente estructura.



Fórmula ID

- 20 en donde Pip es un anillo piperidina sustituido opcionalmente, conectado a través de un átomo de carbono. En determinadas realizaciones, el N del anillo piperidina está en meta o para respecto a la conexión al N adyacente al resto de purina.

A continuación, se ilustran determinadas configuraciones ejemplares del anillo piperidina de Fórmula ID, en las Figuras ID(1) y ID(2):



Fórmula ID(1)

5 Los compuestos descritos en la presente memoria como agentes activos, pueden contener centros quirales, que pueden estar bien en la configuración (R) o (S), o pueden comprender una mezcla de las mismas. Por consiguiente, la presente invención también incluye estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente memoria, cuando sea aplicable, bien individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, pero no están limitados a, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, y combinaciones de los mismos. Dichos estereoisómeros pueden prepararse y separarse usando técnicas convencionales, bien haciendo reaccionar

10 materiales de partida enantioméricos, o separando isómeros de los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero no están limitados a, isómeros cis o isómeros trans alrededor de un enlace doble. Se contemplan otros isómeros entre los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden usarse bien en forma pura o mezclados con otros isómeros de los compuestos descritos en la presente memoria.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son racémicos. En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos con uno o más centros quirales. Aunque las mezclas racémicas de los compuestos de la invención pueden ser activas, selectivas, y biodisponibles, también pueden ser interesantes los isómeros aislados. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse opcionalmente en una composición que esté enriquecida enantioméricamente, tal como una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está presente en exceso, en particular, hasta el grado del 95 % o más, o el 98 % o más, incluyendo el 100 %.

20

En la técnica se conocen diversos métodos para preparar formas ópticamente activas y para determinar la actividad. Dichos métodos incluyen ensayos estándar descritos en la presente memoria. Otros ensayos similares serán conocidos en la técnica. Los ejemplos de métodos que pueden usarse para obtener isómeros ópticos de los compuestos según la presente invención incluyen los siguientes:

25 i) separación física de cristales, mediante la cual se separan manualmente cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales. Esta técnica puede usarse particularmente cuando existen cristales de los enantiómeros separados (es decir, el material es un conglomerado), y los cristales son visualmente distintos;

ii) cristalización simultánea, mediante la cual los enantiómeros individuales se cristalizan separadamente a partir de una disolución del racemato, posiblemente solo si el último es un conglomerado en el estado sólido;

30 iii) resoluciones enzimáticas, mediante las cuales se produce la separación parcial o completa de un racemato gracias a las diferentes tasas de la reacción de los enantiómeros con una enzima;

iv) síntesis enzimática asimétrica, una técnica sintética mediante la cual al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;

35 v) síntesis química asimétrica, mediante la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que puede conseguirse usando catalizadores quirales o auxiliares quirales;

40 vi) separaciones de diastereómeros, mediante las cuales un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan entonces por cromatografía o cristalización gracias a sus diferencias

estructurales ahora más distintas y el auxiliar quiral se retira posteriormente para obtener el enantiómero deseado;

vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden, mediante las cuales los diastereómeros del racemato se equilibran para rendir una preponderancia en disolución del diastereómero del enantiómero deseado o cuando la cristalización preferente del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de manera que, eventualmente en principio, todo el material se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. El enantiómero deseado se libera entonces de los diastereómeros;

viii) resoluciones cinéticas que comprenden la resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto resuelto parcialmente) gracias a tasas de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo o catalizador no racémico, quiral en condiciones cinéticas;

ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos, mediante la cual el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales y donde la integridad estereoquímica no se compromete o se compromete solo mínimamente durante el curso de la síntesis;

x) cromatografía líquida quiral, mediante la cual los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida gracias a sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede estar compuesta por material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;

xi) cromatografía en gas quiral, mediante la cual el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan gracias a sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente fijada quiral no racémica;

xii) extracción con disolventes quirales, mediante la cual los enantiómeros se separan gracias a la disolución preferente de un enantiómero en un disolvente quiral particular; y

xiii) transporte a través de membranas quirales, mediante el cual un racemato se pone en contacto con una barrera de membrana delgada. La barrera separa típicamente dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza directriz tal como concentración o presión diferencial causa el transporte preferente a través de la barrera de membrana. La separación ocurre como resultado de la naturaleza no racémica quiral de la membrana que permite pasar a su través solo a un enantiómero del racemato.

Los términos (R) y (S), tal y como se usan en la presente memoria, significan que la composición contiene una mayor proporción del isómero nombrado del compuesto en relación con los otros isómeros. En una realización preferida, estos términos indican que la composición contiene al menos un 90 % en peso del isómero nombrado y un 10 % en peso o menos del uno o más otros isómeros; o más preferiblemente aproximadamente un 95 % en peso del isómero nombrado y un 5 % o menos del uno o más otros isómeros. Estos porcentajes se basan en la cantidad total del compuesto de la presente invención presente en la composición.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse *per se* o en la forma de un éster, amida, sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el compuesto puede proporcionarse como una sal farmacéuticamente aceptable. Si se usa, una sal del compuesto fármaco debería ser tanto farmacológicamente como farmacéuticamente aceptable, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden usarse convenientemente para preparar el compuesto activo libre o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y no están excluidas del alcance de esta invención. Dichas sales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por la reacción del fármaco con un ácido orgánico o inorgánico, usando métodos estándar detallados en la bibliografía. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles según la invención incluyen sales de adición de ácido. Las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables, sin embargo, pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación y purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido adecuadas según la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen aquellas formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, e isetiónico. Otras sales de adición de ácido útiles incluyen ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, y semejantes. Los ejemplos particulares de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxienzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Una sal de adición de ácido puede reconvertirse en la base libre por tratamiento con una base adecuada. La preparación de sales básicas de restos ácidos que pueden estar presentes en un compuesto útil según la presente invención, pueden prepararse de una manera similar usando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina, o semejantes.

Los ésteres de los compuestos que son agentes activos según la presente invención pueden prepararse a través de la funcionalización de los grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes en la estructura molecular del compuesto. Las amidas y profármacos también pueden prepararse usando técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo, las amidas pueden prepararse a partir de ésteres, usando reactantes amina adecuados, o pueden prepararse a partir de anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con amoniaco o una alquil amina inferior. Además, los ésteres y amidas de los compuestos de la invención pueden prepararse por reacción con un agente carbonilante (p. ej., formato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoilo, isocianato de metilo, cloroformato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (p. ej., 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (p. ej., tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, *N,N*-dimetilformamida) a una temperatura de 0 °C a 60 °C. Los profármacos se preparan típicamente por la unión covalente de un resto, lo que da lugar a un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que es modificado por el sistema metabólico de un individuo. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, compuestos según la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

En el caso de composiciones sólidas, se entiende que los compuestos usados en los métodos de la invención pueden existir en diferentes formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables y formas isotrópicas y amorfas, todas las cuales se pretende que estén en el alcance de la presente invención.

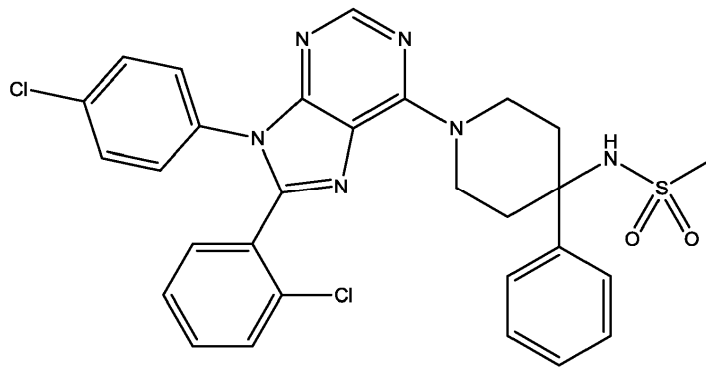
Si un compuesto útil como un agente activo según la invención es una base, la sal deseada puede prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosidilo tales como ácido glucurónico y ácido galacturónico, alfa-hidroxi ácidos tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o semejantes.

Si un compuesto descrito en la presente memoria como un agente activo es un ácido, la sal deseada puede prepararse por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de un metal alcalino o metal alcalinotérreo o semejantes. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La presente solicitud describe además profármacos y metabolitos activos de los compuestos que son agentes activos descritos en la presente memoria. Cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria puede administrarse como un profármaco para incrementar la actividad, biodisponibilidad, o estabilidad del compuesto o para alterar de otra forma las propiedades del compuesto. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden oxidarse, reducirse, aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshidroxilarse, hidrolizarse, deshidrolizarse, alquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, fosforilarse, y/o desfosforilarse para producir el compuesto activo.

Se conocen varios ligandos profármaco. En general, la alquilación, acilación, u otra modificación lipofílica de uno o más heteroátomos del compuesto, tal como un residuo de amina o ácido carboxílico libre, reduce la polaridad y permite el paso a las células. Los ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: arilo; esteroides; carbohidratos (incluyendo azúcares); 1,2-diacilglicerol; alcoholes; acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster sulfonato (incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, tal como metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes como se proporciona en la definición de un arilo proporcionada en la presente memoria); arilsulfonilo sustituido opcionalmente; lípidos (incluyendo fosfolípidos); fosfatidilcolina; fosfocolina; residuos de aminoácidos o derivados; residuos de acil aminoácidos o derivados; péptidos; colesterol; u otro grupos salientes farmacéuticamente aceptables que, cuando se administran *in vivo*, proporcionan el resto libre, p. ej., resto amina y/o ácido carboxílico. Cualquiera de estos puede usarse en combinación con los agentes activos descritos para conseguir un efecto deseado.

Determinados compuestos preferidos de la presente invención incluyen el siguiente:



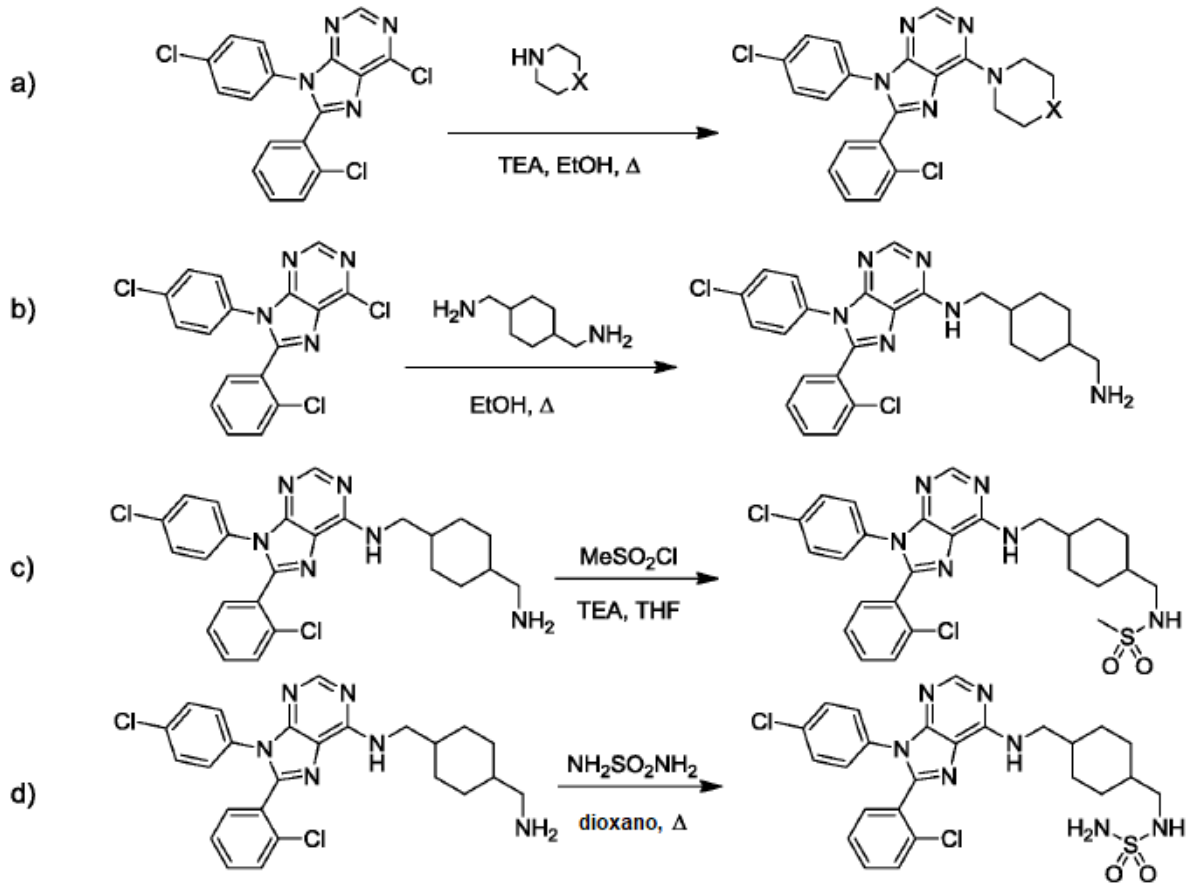
Los compuestos de la presente invención pueden funcionar como antagonistas en el receptor CB1, pero preferiblemente no cruzan la barrera hematoencefálica. Así, en determinadas realizaciones, los compuestos pueden describirse como antagonistas de CB1 restringidos periféricamente. Como se indica, determinados compuestos de la presente invención tienen valores de TPSA altos. Los compuestos con valores de TPSA altos presentan típicamente una menor penetración en el sistema nervioso central (SNC), lo que puede ser beneficioso según la presente invención. Determinados compuestos tienen hidrógenos disponibles para enlace de H, proporcionando a los compuestos la capacidad de interactuar adicionalmente con el sitio del receptor, lo que puede lugar a una potencia mejorada de dichos compuestos. En determinadas realizaciones, los compuestos se personalizan para maximizar la TPSA para impedir la permeabilidad del SNC, pero asegurando un nivel razonable de biodisponibilidad oral para permitir la toma oral. En realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención son selectivos para el receptor CB1.

Métodos de preparación

La presente descripción también engloba métodos para preparar los compuestos con las estructuras representadas por las Fórmulas I y II. Un experto en la técnica sería capaz de adaptar estos métodos según se requiera para acomodar varios grupos funcionales que pueden afectar la química de la síntesis.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los siguientes esquemas. El Esquema 1 ilustra los métodos sintéticos posibles para (a) la preparación de determinados análogos que contienen piperidina, (b) la preparación de intermedios N-alquilo por sustitución aromática nucleófila, que pueden convertirse en los compuestos de la presente invención, por ejemplo, por (c) reacción con un cloruro de sulfonilo para proporcionar una sulfonamida o por (d) reacción con ácido diamino sulfónico para proporcionar una sulfamida.

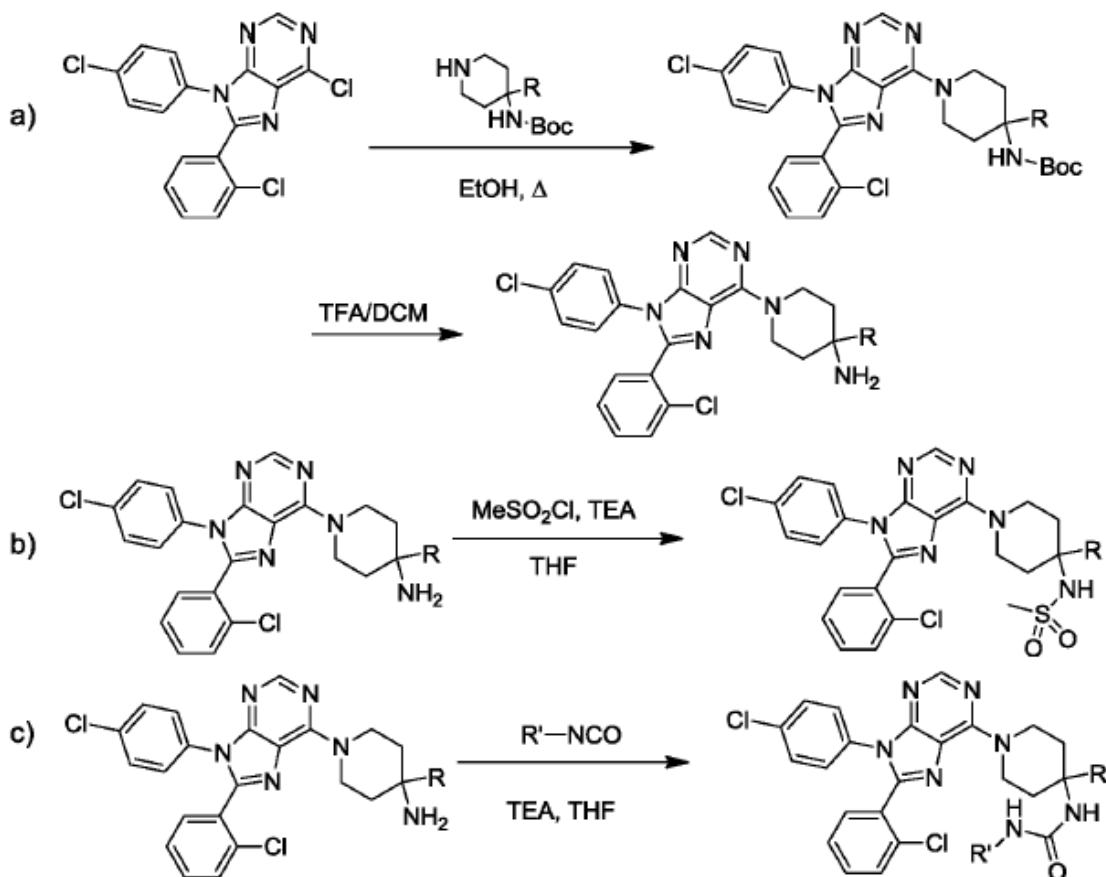
Esquema 1:



En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden prepararse según el Esquema 2, que muestra rutas sintéticas para la preparación de varias sulfonamidas, carbamatos, y ureas que contienen piperidina de la presente invención.

- 5 Generalmente, en la etapa a), un derivado de purina se somete a reacción con una piperidina funcionalizada para proporcionar un derivado de purina con una amina de la piperidina funcionalizada unida al mismo. La amina puede funcionalizarse adicionalmente, por ejemplo, como se muestra en la etapa b) con un cloruro de sulfonilo para proporcionar un grupo sulfonamida, o en c) con un isocianato para proporcionar una urea.

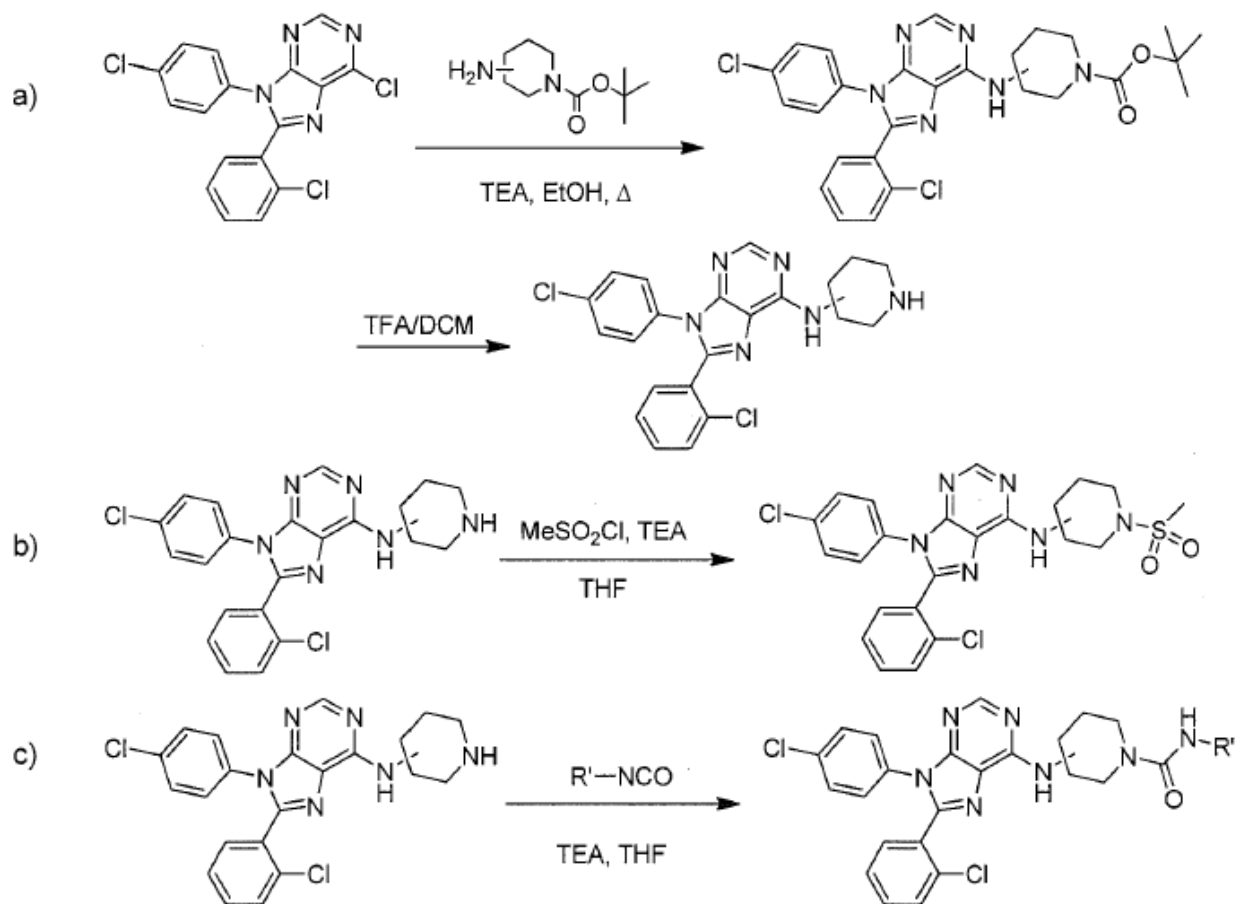
Esquema 2:



En determinadas realizaciones, los compuestos pueden prepararse según el Esquema 3, que muestra rutas sintéticas para la preparación de varias sulfonamidas, carbamatos, y ureas que contienen piperidina.

- 5 Generalmente, en la etapa a), un derivado de purina se somete a reacción con una piperidina funcionalizada para proporcionar un derivado de purina con una amina de la piperidina funcionalizada unida al mismo. El nitrógeno de la piperidina puede funcionalizarse adicionalmente, por ejemplo, como se muestra en la etapa b) con un cloruro de sulfonilo para proporcionar un grupo sulfonamida, o en c) con un isocianato para proporcionar una urea.

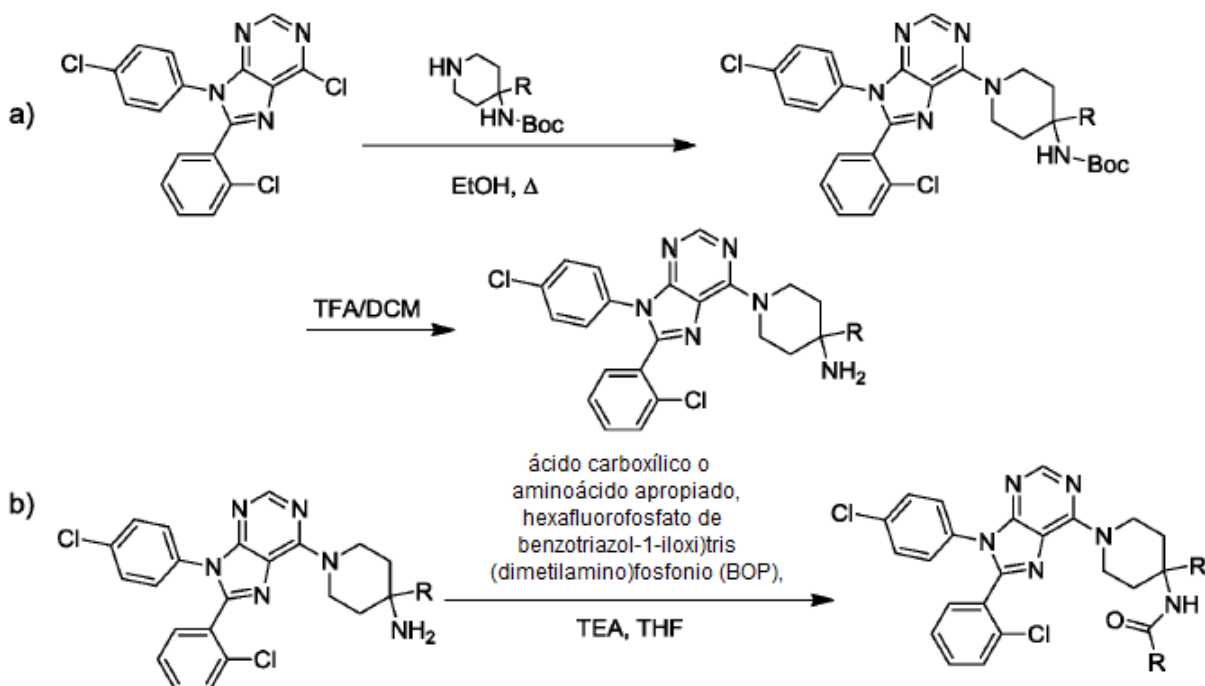
Esquema 3:



Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse, por ejemplo, según el Esquema 4. Generalmente, en la etapa a), un derivado de purina se somete a reacción con una piperidina funcionalizada para proporcionar un derivado de purina con una amina de la piperidina funcionalizada unida al mismo. La amina puede funcionalizarse adicionalmente, por ejemplo, como se muestra en la etapa b) con un ácido carboxílico o aminoácido para proporcionar un grupo amida.

5

Esquema 4:



Composiciones

Aunque es posible administrar los compuestos (y/o ésteres, amidas, sales, solvatos, y/o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos) de la presente invención en la forma química bruta, se prefiere que los compuestos se administren como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan por la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto capaz de funcionar como un antagonista del receptor CB1. Como tales, las formulaciones de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II, como se ha descrito anteriormente, o un éster, amida, sal, solvato, profármaco, o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.

Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se pretende un vehículo que se usa convenientemente en la técnica para facilitar el almacenamiento, administración, y/o el efecto curativo del agente. El o los vehículos deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser excesivamente perjudiciales para el receptor de los mismos. Un vehículo también puede reducir cualesquiera efectos secundarios indeseables del agente. Dichos vehículos son conocidos en la técnica. Véase, Wang et al. (1980) *J. Parent. Drug Assn.* 34(6):452-462.

Los adyuvantes o ingredientes auxiliares para uso en las formulaciones de la presente invención pueden incluir cualquier ingrediente farmacéutico considerado comúnmente aceptable en la técnica, tales como agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes, disgregantes, diluyentes, tensioactivos, estabilizantes, conservantes, saporíferos y colorantes, y semejantes. Las composiciones pueden incluir además diluyentes, tampones, aglutinantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes), agentes saporíferos, agentes que enmascaran el sabor, sales inorgánicas (p. ej., cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (p. ej., cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (p. ej., polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", y plurónicos tales como F68 y F88, disponibles en BASF), ésteres de sorbitán, lípidos (p. ej., fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (p. ej., colesterol)), y agentes quelantes (p. ej., EDTA, cinc y otros cationes adecuados).

Los excipientes y/o aditivos farmacéuticos ejemplares adecuados para uso en las composiciones según la invención se enumeran en Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 21ª ed. Lippincott Williams & Wilkins (2006); en el Physician's Desk Reference, 64ª ed., Thomson PDR (2010); y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed., Eds. Raymond C. Rowe *et al.*, Pharmaceutical Press (2009).

Los aglutinantes se usan generalmente para facilitar la cohesividad del comprimido y asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no están limitados a: almidón, polisacáridos, gelatina, polietilén glicol, propilén glicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas. Los rellenos aceptables incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio,

- y sorbitol. Los lubricantes son útiles para facilitar la fabricación de los comprimidos e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio, y ácido esteárico. Los disgregantes que son útiles para facilitar la disgregación del comprimido, incluyen generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, y polímeros reticulados. Los diluyentes que se incluyen generalmente para proporcionar volumen al comprimido, pueden incluir fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Los tensioactivos adecuados para uso en la formulación según la presente invención pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los estabilizantes pueden incluirse en las formulaciones para inhibir o disminuir las reacciones que dan lugar a la descomposición del agente activo, tales como reacciones oxidativas.
- 5 Las formulaciones de la presente invención pueden incluir formulaciones de liberación a corto plazo, de inicio rápido, de neutralización rápida, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación retardada, y de liberación pulsátil, siempre que las formulaciones consigan la administración de un compuesto como se describe en la presente memoria. Véase, *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18ª ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pensilvania, 1990).
- 10 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención son adecuadas para varios modos de administración, incluyendo administración oral, parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, y transdérmica), tópica (incluyendo dérmica, bucal, y sublingual), y rectal. El modo de administración más útil y/o beneficioso puede variar, especialmente dependiendo de la condición del receptor y del trastorno que se está tratando.
- 15 Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse convenientemente para que estén disponibles en una forma de dosificación unitaria, mediante lo cual dichas formulaciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos generalmente en las técnicas farmacéuticas. Hablando en general, dichos métodos de preparación comprenden combinar (por diversos métodos) un agente activo, tal como los compuestos de las Fórmulas I y II según la presente invención (o un éster, amida, sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) con un vehículo u otro adyuvante adecuado, que puede consistir en uno o más ingredientes. La combinación del ingrediente activo con el uno o más adyuvantes se trata entonces físicamente para presentar la formulación en una forma adecuada para la administración (p. ej., moldeo en un comprimido o formando una suspensión acuosa).
- 20 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención adecuadas como dosificación oral pueden tomar diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, y obleas (incluyendo de disolución rápida o efervescentes), conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del agente activo. Las formulaciones también pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como una emulsión líquida (aceite en agua o agua en aceite). El agente activo también puede administrarse como un bolo, electuario, o pasta. Se entiende generalmente que los métodos de preparación de las formas de dosificación anteriores son conocidos generalmente en la técnica, y cualquiera de dichos métodos sería adecuado para la preparación de las formas de dosificación respectivas para uso en la administración de los compuestos según la presente invención.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención adecuadas como dosificación oral pueden tomar diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, y obleas (incluyendo de disolución rápida o efervescentes), conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del agente activo. Las formulaciones también pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como una emulsión líquida (aceite en agua o agua en aceite). El agente activo también puede administrarse como un bolo, electuario, o pasta. Se entiende generalmente que los métodos de preparación de las formas de dosificación anteriores son conocidos generalmente en la técnica, y cualquiera de dichos métodos sería adecuado para la preparación de las formas de dosificación respectivas para uso en la administración de los compuestos según la presente invención.
- 30 Un comprimido que contiene un compuesto según la presente invención puede fabricarse por cualquier proceso estándar fácilmente conocido para un experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adyuvantes o auxiliares. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del agente activo.
- 35 Las formas de dosificación sólidas pueden formularse de manera que proporcionen una liberación retardada del agente activo, tal como por aplicación de un recubrimiento. Los recubrimientos de liberación retardada son conocidos en la técnica, y las formas de dosificación que los contienen pueden prepararse por cualquier método conocido adecuado. Dichos métodos incluyen generalmente que, después de la preparación de la forma de dosificación sólida (p. ej., un comprimido o comprimido oblongo), se aplica una composición de recubrimiento de liberación retardada. La aplicación puede ser por métodos, tales como pulverización sin aire, recubrimiento de lecho fluidificado, uso de una bandeja de recubrimiento, o semejantes. Los materiales para uso como un recubrimiento de liberación retardada pueden ser de naturaleza polimérica, tal como un material celulósico (p. ej., butirato de ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, y carboximetil etilcelulosa), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, y ésteres de los mismos.
- 40 Las formas de dosificación sólidas según la presente invención también pueden ser de liberación sostenida (es decir, que liberan el agente activo durante un periodo de tiempo prolongado), y pueden ser o no también de liberación retardada. Las formulaciones de liberación sostenida son conocidas en la técnica y se preparan generalmente dispersando un fármaco en una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrofílico, o un compuesto graso. Alternativamente, una forma de dosificación sólida puede recubrirse con dicho material.
- 45 Las formas de dosificación sólidas según la presente invención también pueden ser de liberación sostenida (es decir, que liberan el agente activo durante un periodo de tiempo prolongado), y pueden ser o no también de liberación retardada. Las formulaciones de liberación sostenida son conocidas en la técnica y se preparan generalmente dispersando un fármaco en una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrofílico, o un compuesto graso. Alternativamente, una forma de dosificación sólida puede recubrirse con dicho material.
- 50 Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener además agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos, que hacen que las formulaciones sean isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Las formulaciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que contienen agentes de suspensión y agentes espesantes.
- 55 Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener además agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos, que hacen que las formulaciones sean isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Las formulaciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que contienen agentes de suspensión y agentes espesantes.

Dichas formulaciones para administración parenteral pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o múltiples dosis, tales como, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua (para inyección), inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles de la clase descrita previamente.

Los compuestos según la presente invención también pueden administrarse transdérmicamente, en donde el agente activo se incorpora en una estructura laminada (referida generalmente como un "parche") que se adapta para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Típicamente, dichos parches están disponibles como parches de capa única "fármaco en adhesivo" o como parches de múltiples capas donde el agente activo está contenido en una capa separada de la capa adhesiva. Ambos tipos de parches también contienen generalmente una capa de soporte y un revestimiento que se retira antes de la unión a la piel del receptor. Los parches de administración transdérmica de fármacos también pueden estar comprendidos por un reservorio subyacente a la capa de soporte que está separado de la piel del receptor por una membrana semipermeable y capa adhesiva. La administración transdérmica de fármacos puede ocurrir a través de difusión pasiva o puede facilitarse usando electrotransporte o iontoforesis.

Las formulaciones para administración rectal de los compuestos de la presente invención incluyen supositorios, cremas, pomadas, y líquidos rectales. Los supositorios pueden presentarse como el agente activo en combinación con un vehículo conocido generalmente en la técnica, tal como polietilén glicol. Dichas formas de dosificación pueden diseñarse para disgregarse rápidamente o durante un periodo de tiempo prolongado, y el tiempo para completar la disgregación puede variar desde un tiempo corto, tal como aproximadamente 10 minutos, hasta un periodo de tiempo prolongado, tal como aproximadamente 6 horas.

Los compuestos de la Fórmula I y II anterior pueden formularse en composiciones incluyendo aquellas adecuadas para administración oral, bucal, rectal, tópica, nasal, oftálmica, o parenteral (incluyendo inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, o intramuscular). Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de Fórmula I o II con un vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan asociando un compuesto de la invención con un vehículo líquido para formar una disolución o una suspensión, o alternativamente, asociando un compuesto de la invención con componentes de la formulación adecuados para formar un sólido, opcionalmente un producto particulado, y después, si se requiere, moldear el producto en una forma de administración deseada. Las formulaciones sólidas de la invención, cuando son particuladas, comprenderán típicamente partículas con tamaños que varían de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 500 micrómetros. En general, para las formulaciones sólidas destinadas a la administración intravenosa, las partículas variarán típicamente de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 micrómetros de diámetro.

La cantidad del compuesto de Fórmula I o II en la formulación variará dependiendo del compuesto específico seleccionado, forma de dosificación, población de pacientes diana, y otras consideraciones, y será determinada fácilmente por un experto en la técnica. La cantidad del compuesto de Fórmula I o II en la formulación será la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto a un paciente que lo necesita para conseguir al menos uno de los efectos terapéuticos asociados con los compuestos de la invención. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del compuesto particular, su actividad, la gravedad de la afección que se va a tratar, la población de pacientes, la estabilidad de la formulación, y semejantes. Las composiciones contendrán generalmente cualquiera de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso de un compuesto de la invención, típicamente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 % en peso, y más típicamente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % en peso, y también dependerá de las cantidades relativas de excipientes/aditivos contenidos en la composición.

Combinaciones

En realizaciones específicas, los agentes activos usados en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden uno o más compuestos reconocidos generalmente como útiles para tratar las afecciones discutidas en la presente memoria. En una realización, el uso de dos o más fármacos, que pueden ser de diferentes clases terapéuticas, puede potenciar la eficacia y/o reducir los efectos adversos asociados con uno o más de los fármacos.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la presente invención se refiere al tratamiento de la obesidad. Por consiguiente, en una realización, un compuesto de Fórmula I o II se combina con uno o más fármacos antiobesidad conocidos para el tratamiento de la obesidad. Las clases terapéuticas comunes de fármacos para la obesidad incluyen aquellos que disminuyen la ingesta de alimentos bien reduciendo el apetito o incrementando la saciedad, aquellos que disminuyen la absorción de nutrientes, y aquellos que incrementan el gasto energético. Los ejemplos de fármacos antiobesidad conocidos incluyen: fentermina, que es un supresor del apetito; topiramato, que es un fármaco depresivo/epilepsia que se ha mostrado que interfiere con la bulimia y puede dar lugar a un peso disminuido y presión sanguínea disminuida; Orlistat (Xenical, Alli®), que reduce la absorción intestinal de grasas inhibiendo la lipasa pancreática; Sibutramina (Reductil o Meridia), que es un anoréxico o supresor del apetito; dietilpropión (dietilcatinona/amfepramona, también vendido como Anorex®, Tenuate®, y Tepanil®), que es un estimulante

comercializado como un supresor del apetito (que funciona como un profármaco de la etcatinona); Mazindol (Mazanor, Sanorex), que es un fármaco estimulante tetracíclico usado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad; Rimonabant (Acomplia), que es un compuesto que es un antagonista del receptor de cannabinoides (CB1) que actúa centralmente en el cerebro para disminuir el apetito y también puede incrementar el gasto energético; metformina (glucophage) en personas con diabetes mellitus tipo 2; Exenatide (Byetta) y Pramlintide (Symlin), que retrasan ambos el vaciado gástrico y promueven una sensación de saciedad. Otros productos para la pérdida de peso sin receta incluyendo remedios herbales, laxantes, píldoras dietéticas, fármacos diuréticos, y/o piruvato también pueden combinarse con los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden usarse en combinación con una terapia no basada en fármacos, incluyendo restricción calórica, ejercicio, y terapia comportamental.

Las combinaciones de compuestos de la presente invención con otros agentes terapéuticos también están incluidas en la presente invención, en donde la afección que se va a tratar es cualquier afección que puede responder al antagonismo del receptor CB1.

Por ejemplo, la diabetes puede tratarse con los compuestos de la presente invención, y así, en una realización, un compuesto de Fórmula I o II se combina con uno o más fármacos conocidos para el tratamiento de la diabetes. En determinadas realizaciones, la diabetes se trata con los compuestos de la presente invención en combinación con insulina. Las medicaciones de la diabetes se encuentran generalmente en seis clases de fármacos que funcionan de diferentes maneras para disminuir los niveles de glucosa en sangre. Específicamente, estas medicaciones incluyen sulfonilureas, que estimulan las células beta del páncreas para liberar más insulina (p. ej., clorpropamida (Diabinese), glipizida (Glucotrol y Glucotrol XL), gliburida (Micronasa, Glinasa, y Diabeta, y glimepirida (Amaril)); meglitinidas, que estimulan las células beta para liberar insulina (p. ej., repaglinida (Prandin) y nateglinida (Starlix)); biguanidas, que disminuyen los niveles de glucosa en sangre, reduciendo principalmente la glucosa producida por el hígado (p. ej., metformina (Glucophage)); tiazolidindionas, que ayudan a la insulina a funcionar mejor en el músculo y la grasa, y también reducen la producción de glucosa en el hígado (p. ej., rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (ACTOS)); inhibidores de la alfa-glucosidasa, que ayudan a disminuir los niveles de glucosa en sangre bloqueando la degradación de almidones en el intestino y pueden ralentizar la degradación de algunos azúcares (p. ej., acarbose (Precose) y meglitol (Glyset)); e inhibidores de DPP-4, que previenen la degradación de GLP-1, que es un compuesto natural en el cuerpo que reduce los niveles de glucosa en sangre (p. ej., sitagliptina (Januvia) y saxagliptina (Onglyza).

La dislipidemia también puede tratarse usando los compuestos de la presente invención. Así, en una realización, un compuesto de Fórmula I o II se combina con uno o más fármacos conocidos para el tratamiento de la dislipidemia. Las medicaciones para la dislipidemia se encuentran típicamente en cuatro clases de compuestos capaces de disminuir los niveles de lípidos. Estas clases incluyen estatinas, que son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (p. ej.,); fibratos, que reducen la producción de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad en el hígado (p. ej., gemfibrozil, clofibrato, y fenofibrato); niacina (también conocida como ácido nicotínico o Vitamina B3), que disminuye el colesterol total y los triglicéridos y también puede incrementar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; y resinas secuestradoras de ácido biliar, que se unen a los ácidos biliares en el intestino delgado y previenen su retorno al hígado (p. ej., colestipol y colestiramina).

Diversas enfermedades hepáticas pueden tratarse usando los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, en una realización, un compuesto de Fórmula I o II se combina con uno o más fármacos conocidos para el tratamiento de diversos tipos de enfermedad hepática. Por ejemplo, las medicaciones ejemplares usadas para tratar la enfermedad de hígado graso o esteatohepatitis no alcohólica incluyen Actos, Avandia, Xenical, Actigall, Urso, Urso Forte, Orlostat, y Cistadana.

Además, en una realización, un compuesto de Fórmula I o II se combina con uno o más fármacos conocidos para el tratamiento del dolor y/o de la inflamación. Muchos de dichos fármacos son muy conocidos, e incluyen, por ejemplo, acetaminofeno (p. ej., Tilenol y Excedrina sin aspirina); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS, p. ej., aspirina, Motrina, y Aleve); corticosteroides tópicos (p. ej., Cortaid y Cortizona); corticosteroides (p. ej., Deltasona, Hideltrasol, y Solu-Medrol); opioides (p. ej., morfina, fentanilo, oxycodona, y codeína); antidepresivos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) tales como Celexa, Prozac, Paxil, y Zoloft; antidepresivos tricíclicos tales como Elavil, Norpramina, Sinequan, Tofranil, y Pamelor; e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SSNRI) tales como Effexor y Cimbalta); y anticonvulsivos (p. ej., Tegretol, Neurontina, y Lirica).

El compuesto de Fórmula I o II (y/o éster, amida, sal, solvato, y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo) y el uno o más otros agentes terapéuticos pueden estar contenidos en una única composición o alternativamente pueden administrarse concurrentemente o secuencialmente (consecutivamente) en cualquier orden. Para la administración secuencial, cada uno del compuesto de Fórmula I o II y el uno o más otros agentes terapéuticos pueden formularse en su propia composición farmacéutica, cada una de las cuales puede administrarse secuencialmente, en cualquier orden. Alternativamente, el compuesto de Fórmula I o II y el uno o más otros agentes terapéuticos pueden formularse conjuntamente. Las composiciones pueden formularse para administración oral, sistémica, tópica, intravenosa, intraparenteral, intravaginal, intraocular, transbucal, transmucosal, o transdérmica.

Métodos de uso

5 En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar o retrasar la progresión de trastornos que se alivian por el antagonismo de los receptores CB1 en un paciente, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula I o II al paciente.

10 En particular, la presente invención se refiere al campo del tratamiento de la obesidad en animales, particularmente en seres humanos y otros mamíferos, y los efectos asociados de estas afecciones. También se puede referir al tratamiento de otras afecciones que pueden beneficiarse del antagonismo de los receptores CB1, tales como enfermedades hepáticas, dislipidemia, dolor/inflamación, y trastorno metabólico. En algunas realizaciones, los compuestos muestran selectividad para CB1 sobre otros receptores de cannabinoides.

La obesidad tiene su significado común, p. ej., la afección médica que existe cuando un individuo ha acumulado un exceso de grasa corporal, que puede dar lugar a una variedad de problemas de salud relacionados, y que se caracteriza por un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m² o más. La preobesidad, también conocida como sobrepeso, se refiere a la afección en donde el IMC de un individuo está entre 25 kg/m² y 30 kg/m².

15 El método de tratamiento incluye generalmente administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o II, opcionalmente en una composición farmacéutica incluyendo uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La cantidad terapéuticamente efectiva es preferiblemente suficiente para antagonizar el receptor CB1. La cantidad terapéuticamente efectiva es además preferiblemente suficiente para causar algún alivio al paciente en los síntomas del trastorno para el que se está tratando al paciente.

20 Por ejemplo, en una realización, se proporciona un método para tratar la obesidad. En dichos métodos, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención para tratar a un paciente con preobesidad u obesidad puede ser aquella cantidad que sea capaz de antagonizar el receptor CB1. Dicho compuesto puede causar que el paciente experimente un apetito disminuido y/o puede crear una sensación de saciedad. El método para tratar la obesidad puede usarse para conseguir o mantener la pérdida de peso de un paciente.

25 En otra realización, se proporciona un método para tratar la enfermedad hepática. La enfermedad hepática puede ser, por ejemplo, enfermedad del hígado graso o esteatohepatitis no alcohólica (p. ej., esteatosis relacionada con la obesidad). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse, en algunas realizaciones, para ralentizar el desarrollo del hígado graso (hígado graso alcohólico o no alcohólico) y, en algunos casos, para prevenir la progresión del hígado graso a formas más graves de enfermedad hepática. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden funcionar para proporcionar una actividad hepatoprotectora. En algunas realizaciones, los compuestos pueden ser capaces de modular los niveles de lípidos, reducir el colesterol, ácidos grasos libres, y/o triglicéridos.

30 En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la diabetes. La diabetes puede ser de tipo 1, de tipo 2, prediabetes, diabetes gestacional, o diabetes autoinmune latente de los adultos (LADA). En algunos casos, la diabetes está asociada con un trastorno que ha causado daño en el páncreas, tal como fibrosis quística, pancreatitis crónica, o hemocromatosis.

35 En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar el síndrome metabólico, una agrupación de afecciones tales como azúcar alto en la sangre y niveles altos de triglicéridos que pueden dar lugar a enfermedad cardiovascular. En determinadas otras realizaciones, se proporciona un método para dejar de fumar y/o un método para prevenir la ganancia de peso en fumadores previos.

40 La cantidad de la dosificación terapéuticamente efectiva de cualquier formulación específica variará en cierto modo de fármaco a fármaco, de paciente a paciente, y dependerá de factores tales como la afección del paciente y la ruta de administración. Cuando se administra conjuntamente con otros agentes farmacéuticamente activos, puede ser terapéuticamente efectiva una cantidad incluso menor de los compuestos de la invención. Además, la cantidad terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de la afección específica que se va a tratar.

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o varias veces al día. La dosis diaria puede administrarse bien como una única dosis en la forma de una unidad de dosificación individual o como varias unidades de dosificación más pequeñas o por la administración múltiple de dosificaciones subdivididas a determinados intervalos. Las rutas de administración posibles incluyen bucalmente, subcutáneamente, transdérmicamente, intramuscularmente, intravenosamente, oralmente, o por inhalación.

50 Los compuestos de la invención pueden usarse con otros tipos de terapia, incluyendo aquellas que no están basadas en fármacos. Así, en algunas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden administrar a un sujeto un compuesto que es capaz de funcionar como un antagonista de los receptores CB1 conjuntamente con uno o más de otros tipos de terapia no basada en fármacos.

55

Sección experimental

A continuación, se proporcionan los datos sintéticos y de caracterización para varios compuestos. Se indica que no todos los compuestos descritos en la Sección Experimental están incluidos en la estructura de género general de la Fórmula I o II como se proporciona anteriormente. Los compuestos que no se encuentran en el alcance de las reivindicaciones son compuestos de referencia.

Ejemplo 1. Síntesis

La pureza y caracterización de los compuestos se establecieron por una combinación de técnicas analíticas de HPLC, TLC, y RMN descritas a continuación. Los espectros de ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DPX-300 (300 MHz) y se determinaron en $\text{CHCl}_3\text{-d}$ o MeOH-d_4 con los picos de tetrametilsilano (TMS) (0,00 ppm) o disolvente como la referencia interna, a no ser que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se muestran en ppm respecto a la señal del disolvente, y los valores de la constante de acoplamiento (J) se muestran en hercios (Hz). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice 60 F254 de EMD recubiertas previamente, y las manchas se visualizaron con luz UV o detección de I_2 . Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron usando un sistema Waters Alliance HT/Micromass ZQ (ESI). Todos los compuestos de ensayo tuvieron una pureza de más del 95 % como se determina por HPLC en un sistema Agilent 1100 usando una columna Agilent Zorbax SB-Fenil, 2,1x150 mm, 5 μm , con elución en gradiente usando las fases móviles (A) H_2O que contiene CF_3COOH al 0,05 % y (B) Metanol. Se usó una velocidad de flujo de 1,0 mL/min.

1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carboxamida. A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (23,1 mg, 0,062 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de etanol se añadió trifluoroacetato de 4-carbamoil-4-fenilpiperidin-1-ilo (25 mg, 0,123 mmoles, 2 eq.) y trietilamina (0,03 mL, 0,19 mmoles, 3 eq.). La reacción se calentó hasta 55 °C durante 3d. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 21 mg (63 %) de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carboxamida. ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,02 - 2,21 (m, 2 H) 2,62 (d, $J=13,37$ Hz, 2 H) 3,82 (br. s., 2 H) 4,98 (d, $J=15,54$ Hz, 2 H) 7,07 - 7,67 (m, 13 H) 8,02 - 8,29 (m, 1 H), $[\text{M} + \text{H}]^+$ 543,6.

N-[[4-([8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino)metil]ciclohexil]metil]metanosulfonamida. A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (78 mg, 0,21 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de dioxano se añadió [4-(aminometil)ciclohexil]metanamina (89 mg, 0,62 mmoles, 2 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de CMA 80/acetato de etilo para rendir 76 mg (76 %) de N-[[4-(aminometil)ciclohexil]metil]-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-amina que se llevó adelante. ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,85 - 1,13 (m, 2 H) 1,40 - 1,72 (m, 8 H) 1,74 - 2,01 (m, 2 H) 2,85 - 3,15 (m, 2 H) 3,48 - 3,75 (m, 2 H) 4,25 - 4,74 (m, 2 H) 5,98 (br. s., 1 H) 7,05 - 7,59 (m, 8 H) 8,44 (s, 1 H).

A una disolución de N-[[4-(aminometil)ciclohexil]metil]-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-amina (6 mg, 0,013 mmoles, 1 eq.) en 5 mL de THF se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,02 mL) y trietilamina (0,05 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 5 mg (71 %) de N-[[4-([8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino)metil]ciclohexil]metil]metanosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,82 - 1,16 (m, 2 H) 1,33 - 1,75 (m, 6 H) 1,77 - 2,02 (m, 2 H) 2,84 - 3,00 (m, 4 H) 3,00 - 3,16 (m, 1 H) 3,43 - 3,80 (m, 2 H) 4,40 - 4,63 (m, 1 H) 5,89 - 6,18 (m, 1 H) 7,08 - 7,60 (m, 8 H) 8,44 (s, 1 H), $[\text{M} + \text{H}]^+$ 559,6.

N-[[4-([8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino)metil]ciclohexil]metil]aminosulfonamida. A una disolución de N-[[4-(aminometil)ciclohexil]metil]-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-amina (6,6 mg, 0,014 mmoles, 1 eq.) en 5 mL de dioxano se añadió 10 mg de sulfamida. La reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 1,9 mg (25 %) de N-[[4-([8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino)metil]ciclohexil]metil]aminosulfonamida. ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,80 - 1,17 (m, 2 H) 1,21 - 1,79 (m, 6 H) 1,93 (br. s., 2 H) 3,00 (d, $J=7,16$ Hz, 2 H) 3,59 (br. s., 2 H) 7,19 - 7,69 (m, 8 H) 8,13 - 8,35 (m, 1 H), $[\text{M} + \text{H}]^+$ 562,2.

4-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-1 λ^6 ,4-tiomorfolina-1,1-diona. A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (19 mg, 0,051 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de etanol se añadió 1 λ^6 ,4-tiomorfolina-1,1-diona (14 mg, 0,10 mmoles, 2 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 21 mg (88 %) de 4-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-1 λ^6 ,4-tiomorfolina-1,1-diona. ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,20 (br. s., 4 H) 4,87 (br. s., 4 H) 6,95 - 7,58 (m, 8 H) 8,45 (s, 1 H), $[\text{M} + \text{H}]^+$ 474,8.

N-[1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il]carbamato de terc-butilo. A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (50 mg, 0,133 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de etanol se añadió N-(4-fenilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (44 mg, 0,16 mmoles, 1,2 eq.) y trietilamina (0,03 mL,

0,20 mmoles, 1,5 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 69 mg (84 %) de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}carbamato de terc-butilo. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,31 - 1,49 (m, 9 H) 2,09 - 2,28 (m, 2 H) 2,43 (br. s., 2 H) 3,62 (br. s., 2 H) 4,96 (s, 1 H) 5,30 (br. s., 2 H) 7,03 - 7,61 (m, 13 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 615,4.

1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-amina. Una disolución de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (2,65 g, 4,3 mmoles) se agitó en diclorometano (32mL) y ácido trifluoroacético (8 mL) durante 1,5h. La reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 3,8 M. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄ para rendir 2,21 g (99 %) de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-amina pura. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,87 (d, *J*=13,56 Hz, 2 H) 2,15 - 2,39 (m, 2 H) 3,82 - 4,11 (m, 2 H) 5,10 (br. s., 2 H) 7,11 - 7,62 (m, 13 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 515,8.

N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}metanosulfonamida. A una disolución de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-amina (8,4 mg, 0,016 mmoles, 1eq.) en 2 mL de THF se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,01 mL) y trietilamina (0,02 mL). La mezcla se agitó durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 8 mg (82 %) de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}metanosulfonamida. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,30 - 2,44 (m, 2 H) 2,47 - 2,66 (m, 2 H) 4,20 (br. s., 2 H) 4,75 (s, 2 H) 7,08 - 7,64 (m, 13 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 593,3.

Procedimiento general para preparar ureas a partir de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-amina.

A una disolución de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-amina (19 mg, 0,036 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,015 mL, 0,108 mmoles, 3 eq.) y el isocianato apropiado (1,5 eq.). La reacción se agita durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir el compuesto puro.

3-terc-Butil-1-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}urea. La reacción procedió con un 81 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,12 (s, 9 H) 2,13 - 2,27 (m, 2 H) 2,27 - 2,43 (m, 2 H) 3,67 (br. s., 2 H) 3,96 (br. s., 1 H) 4,78 (br. s., 1 H) 5,10 - 5,68 (m, 2 H) 7,07 - 7,63 (m, 13 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 614,7.

1-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}-3-etilurea. La reacción procedió con un 81 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,85 - 1,01 (m, 3 H) 2,11 - 2,29 (m, 2 H) 2,30 - 2,47 (m, 2 H) 2,96 - 3,20 (m, 2 H) 3,64 (br. s., 2 H) 4,10 - 4,24 (m, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 5,32 (d, *J*=14,41 Hz, 2 H) 7,10 - 7,60 (m, 13 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 586,8.

1-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}-3-(propan-2-il)urea. La reacción procedió con un 79 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,94 (d, *J*=6,50 Hz, 6 H) 2,13 - 2,29 (m, 2 H) 2,29 - 2,42 (m, 2 H) 3,51 - 3,76 (m, 2 H) 3,95 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 4,93 (s, 1 H) 5,32 (d, *J*=13,56 Hz, 2 H) 7,07 - 7,63 (m, 13 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 600,7.

1-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}-3-propilurea. La reacción procedió con un 88 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,64 - 0,77 (m, 3 H) 1,19 - 1,37 (m, 2 H) 2,10 - 2,27 (m, 2 H) 2,29 - 2,45 (m, 2 H) 2,87 - 3,08 (m, 2 H) 3,63 (br. s., 2 H) 4,28 (br. s., 1 H) 5,11 (s, 1 H) 5,36 (br. s., 2 H) 7,10 - 7,60 (m, 13 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 600,5.

3-Butil-1-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}urea. La reacción procedió con un 82 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,74 - 0,86 (m, 3 H) 1,11 (dq, *J*=14,79, 7,22 Hz, 2 H) 1,20 - 1,31 (m, 2 H) 2,11 - 2,27 (m, 2 H) 2,29 - 2,41 (m, 2 H) 3,05 (q, *J*=6,59 Hz, 2 H) 3,63 (br. s., 2 H) 4,22 (t, *J*=5,13 Hz, 1 H) 5,07 (s, 1 H) 5,34 (br. s., 2 H) 7,12 - 7,56 (m, 13 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 614,7.

2-[(1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}carbamoil)amino]acetato de etilo. La reacción procedió con un 92 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,18 - 1,28 (m, 3 H) 2,11 - 2,29 (m, 2 H) 2,33 - 2,52 (m, 2 H) 3,64 (br. s., 2 H) 3,82 - 3,92 (m, 2 H) 4,09 - 4,24 (m, 2 H) 5,13 (br. s., 1 H) 5,23 - 5,52 (m, 2 H) 5,60 (s, 1 H) 7,05 - 7,59 (m, 13 H) 8,39 (s, 1 H), [M + H]⁺ 644,4.

3-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}-1-ciclohexilurea. La reacción procedió con un 69 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,77 - 1,13 (m, 3 H) 1,15 - 1,36 (m, 3 H) 1,36 - 1,54 (m, 3 H) 1,56 - 1,76 (m, 1 H) 2,12 - 2,28 (m, 2 H) 2,29 - 2,42 (m, 2 H) 3,34 - 3,55 (m, 1 H) 3,65 (br. s., 2 H) 3,96 - 4,20 (m, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 5,34 (br. s., 2 H) 7,06 - 7,61 (m, 13 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 640,5.

N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}acetamida. Una disolución de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-amina (6 mg, 0,011 mmoles, 1 eq.) en 1 mL de anhídrido

acético y 1 mL de piridina se agitó durante 16 h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 6 mg (95 %) de la N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}acetamida deseada. Se determinó que el compuesto era un 95 % puro por ¹H RMN. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,95 - 2,11 (m, 3 H) 2,15 - 2,39 (m, 2 H) 2,60 (d, *J*=13,56 Hz, 2 H) 3,69 (br. s., 2 H) 5,23 (br. s., 2 H) 5,71 (br. s., 1 H) 7,10 - 7,60 (m, 13 H) 8,31 - 8,48 (m, 1 H), [M - H]⁻ 554,5.

N-terc-Butil-1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carboxamida. A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (19 mg, 0,051 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de etanol se añadió N-terc-butil-4-fenilpiperidina-4-carboxamida (13,2 mg, 0,051 mmoles, 1 eq.) y trietilamina (0,02 mL, 0,15 mmoles, 3 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 22 mg (72 %) de N-terc-butil-1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidina-4-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,14 - 1,32 (m, 9 H) 2,17 (s, 2 H) 2,39 - 2,58 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 5,01 (s, 2 H) 7,10 - 7,44 (m, 12 H) 7,51 (d, *J*=6,59 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 599,7.

4-[[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (151 mg, 0,403 mmoles, 1 eq.) en 4 mL de etanol se añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (96 mg, 0,483 mmoles, 1,2 eq.) y trietilamina (0,08 mL, 0,6 mmoles, 1,5 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 203 mg (94 %) de 4-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,38 - 1,55 (m, 11 H) 2,14 (d, *J*=12,34 Hz, 2 H) 2,98 (t, *J*=12,10 Hz, 2 H) 4,00 - 4,21 (m, 2 H) 4,28 - 4,52 (m, 1 H) 5,83 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H) 7,31 - 7,44 (m, 5 H) 7,50 (d, *J*=6,88 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H), [M + H]⁺ 539,4.

8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-9H-purin-6-amina. Una disolución de 4-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,33 mmoles) se agitó en diclorometano (9 mL) y ácido trifluoroacético (4 mL) durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de CMA 80/acetato de etilo para rendir 129 mg (88 %) de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-9H-purin-6-amina. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (qd, *J*=11,66, 3,81 Hz, 2 H) 2,10 (d, *J*=11,87 Hz, 2 H) 2,64 - 2,88 (m, 2 H) 3,10 (d, *J*=12,62 Hz, 2 H) 4,27 (br. s., 1 H) 5,80 (d, *J*=6,31 Hz, 1 H) 7,01 - 7,55 (m, 8 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 439,6.

Procedimiento general para preparar ureas a partir de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-9H-purin-6-amina.

A una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-9H-purin-6-amina (18,4 mg, 0,042 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,126 mmoles, 3 eq.) y el isocianato apropiado (1,5 eq.). La reacción se agita durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de CMA 80/acetato de etilo para rendir el compuesto puro.

4-[[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-N-etilpiperidina-1-carboxamida. La reacción procedió con un 86 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,09 (t, *J*=7,21 Hz, 3 H) 1,34 - 1,60 (m, 2 H) 2,11 (d, *J*=12,34 Hz, 2 H) 2,83 - 3,06 (m, 2 H) 3,13 - 3,32 (m, 2 H) 3,92 (d, *J*=13,37 Hz, 2 H) 4,40 (d, *J*=4,90 Hz, 2 H) 5,80 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 7,04 - 7,51 (m, 8 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 510,4.

4-[[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-N-(propan-2-il)piperidina-1-carboxamida. La reacción procedió con un 91 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,18 (d, *J*=6,50 Hz, 6 H) 1,46 - 1,68 (m, 2 H) 2,19 (d, *J*=10,55 Hz, 2 H) 3,03 (t, *J*=11,59 Hz, 2 H) 3,89 - 4,10 (m, 3 H) 4,29 (d, *J*=7,16 Hz, 1 H) 4,42 (br. s., 1 H) 5,88 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 7,13 - 7,64 (m, 8 H) 8,45 (s, 1 H), [M + H]⁺ 524,7.

4-[[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-N-propilpiperidina-1-carboxamida. La reacción procedió con un 95 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,86 - 1,01 (m, 3 H) 1,44 - 1,67 (m, 4 H) 2,19 (d, *J*=10,64 Hz, 2 H) 3,05 (t, *J*=11,73 Hz, 2 H) 3,22 (q, *J*=6,59 Hz, 2 H) 3,92 - 4,08 (m, 2 H) 4,43 (br. s., 1 H) 4,54 (t, *J*=5,04 Hz, 1 H) 5,88 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,09 - 7,58 (m, 8 H) 8,45 (s, 1 H), [M + H]⁺ 524,8.

N-Butil-4-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxamida. La reacción procedió con un 91 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,79 - 0,92 (m, 3 H) 1,29 (dq, *J*=14,75, 7,20 Hz, 2 H) 1,36 - 1,58 (m, 4 H) 2,11 (d, *J*=10,64 Hz, 2 H) 2,96 (t, *J*=11,73 Hz, 2 H) 3,17 (q, *J*=6,75 Hz, 2 H) 3,81 - 4,01 (m, 2 H) 4,22 - 4,51 (m, 2 H) 5,79 (d, *J*=7,54 Hz, 1 H) 7,01 - 7,53 (m, 8 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 538,4.

1-(4-[[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidin-1-il)etan-1-ona. Una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-9H-purin-6-amina (19,3 mg, 0,044 mmoles, 1 eq.) en 1 mL de anhídrido acético y 1 mL de piridina se agitó durante 16 h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 9 mg (43 %) de la

1-(4-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidin-1-il)etan-1-ona deseada. Se determinó que el compuesto era un 95 % puro por ¹H RMN. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,36 - 1,52 (m, 2 H) 2,03 - 2,27 (m, 5 H) 2,81 (t, *J*=11,49 Hz, 1 H) 3,13 - 3,33 (m, 1 H) 3,81 (d, *J*=13,75 Hz, 1 H) 4,41 (br. s., 1 H) 4,55 (d, *J*=13,66 Hz, 1 H) 5,78 (br. s., 1 H) 7,00 - 7,55 (m, 8 H) 8,37 (s, 1 H), [M + Na]⁺ 503,8.

5 **8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-9H-purin-6-amina.** A una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-(piperidin-4-il)-9H-purin-6-amina (18,4 mg, 0,042 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,005 mL, 0,063 mmoles, 1,5 eq.) y trietilamina (0,02 mL, 0,126 mmoles, 3 eq.). La mezcla se agitó durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 20 mg (91 %) de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-9H-purin-6-amina. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,58 - 1,76 (m, 2 H) 2,21 (d, *J*=10,64 Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,90 (t, *J*=10,93 Hz, 2 H) 3,77 (d, *J*=12,15 Hz, 2 H) 4,33 (br. s., 1 H) 5,84 (br. s., 1 H) 7,04 - 7,51 (m, 8 H) 8,36 (s, 1 H), [M - H]⁻ 515,7.

10 **(3R)-3-[[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.** A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (100 mg, 0,267 mmoles, 1 eq.) en 3 mL de etanol se añadió (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 0,32 mmoles, 1,2 eq.) y trietilamina (0,06 mL, 0,4 mmoles, 1,5 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 124 mg (86 %) de (3R)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,33 (br. s., 9 H) 1,49 - 1,67 (m, 2 H) 1,74 (d, *J*=6,97 Hz, 1 H) 2,00 (d, *J*=2,83 Hz, 1 H) 3,20 (br. s., 2 H) 3,50 (br. s., 1 H) 3,88 (br. s., 1 H) 4,32 (br. s., 1 H) 5,87 (d, *J*=7,44 Hz, 1 H) 7,02 - 7,54 (m, 8 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 539,3.

15 **(3S)-3-[[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.** A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (100 mg, 0,267 mmoles, 1 eq.) en 3 mL de etanol se añadió (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 0,32 mmoles, 1,2 eq.) y trietilamina (0,06 mL, 0,4 mmoles, 1,5 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 137 mg (95 %) de (3S)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 (br. s., 9 H) 1,60 - 1,76 (m, 2 H) 1,77 - 1,93 (m, 1 H) 2,08 - 2,22 (m, 1 H) 3,30 (br. s., 2 H) 3,60 (br. s., 1 H) 3,98 (br. s., 1 H) 4,42 (br. s., 1 H) 5,96 (d, *J*=7,54 Hz, 1 H) 7,14 - 7,68 (m, 8 H) 8,48 (s, 1 H), [M + H]⁺ 539,4.

20 **8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina.** Una disolución de (3R)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (109 mg, 0,202 mmoles) se agitó en diclorometano (7 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL) durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de CMA 80/acetato de etilo para rendir 70 mg (79 %) de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 - 1,82 (m, 4 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 2,67 (dt, *J*=11,68, 7,16 Hz, 2 H) 2,76 - 2,94 (m, 1 H) 3,21 (dd, *J*=11,82, 2,87 Hz, 1 H) 4,28 (br. s., 1 H) 6,11 (d, *J*=6,12 Hz, 1 H) 6,98 - 7,57 (m, 8 H) 8,36 (s, 1 H), [M + H]⁺ 439,6.

25 **8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina.** Una disolución de (3S)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,22 mmoles) se agitó en diclorometano (7 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL) durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de CMA 80/acetato de etilo para rendir 64 mg (65 %) de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,55 - 1,86 (m, 4 H) 2,01 - 2,14 (m, 1 H) 2,66 - 2,85 (m, 2 H) 2,87 - 3,04 (m, 1 H) 3,32 (dd, *J*=11,77, 2,35 Hz, 1 H) 4,39 (br. s., 1 H) 6,20 (d, *J*=5,84 Hz, 1 H) 7,12 - 7,66 (m, 8 H) 8,47 (s, 1 H), [M + H]⁺ 439,6.

30 **8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3R)-1-metanosulfonilpiperidin-3-il]-9H-purin-6-amina.** A una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina (20 mg, 0,046 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de diclorometano se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,007 mL, 0,091 mmoles, 2 eq.) y trietilamina (0,02 mL, 0,137 mmoles, 3 eq.). La mezcla se agitó durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 12 mg (51 %) de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3R)-1-metanosulfonilpiperidin-3-il]-9H-purin-6-amina. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,81 - 2,18 (m, 4 H) 2,77 - 2,94 (m, 3 H) 3,07 - 3,29 (m, 2 H) 3,42 (br. s., 1 H) 3,82 (d, *J*=9,89 Hz, 1 H) 4,68 (br. s., 1 H) 6,13 (br. s., 1 H) 7,12 - 7,65 (m, 8 H) 8,48 (s, 1 H), [M + H]⁺ 517,8.

35 **1-[(3R)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidin-1-il]etan-1-ona.** Una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina (20 mg, 0,046 mmoles, 1 eq.) en 1 mL de anhídrido acético y 1 mL de piridina se agitó durante 16 h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 19 mg (87 %) de

1-[(3R)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidin-1-il]etan-1-ona. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,53 - 1,92 (m, 3 H) 2,07 (br. s., 4 H) 2,84 - 3,37 (m, 2 H) 3,86 - 4,59 (m, 3 H) 5,88 (br. s., 1 H) 7,04 - 7,60 (m, 8 H) 8,37 (br. s., 1 H), [M + H]⁺ 481,3.

5 **(3R)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-N-etilpiperidina-1-carboxamida.** A una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3R)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina (20 mg, 0,046 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,137 mmoles, 3 eq.) e isocianato de etilo (0,005 mL, 0,068 mmoles, 1,5 eq.). La reacción se agita durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 15 mg (65 %) de (3R)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-N-etilpiperidina-1-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,03 - 1,34 (m, 3 H) 1,56 - 1,96 (m, 4 H) 2,18 (br. s., 1 H) 3,07 (br. s., 2 H) 3,32 (br. s., 1 H) 3,73 - 4,42 (m, 3 H) 5,05 (br. s., 1 H) 6,02 (d, *J*=5,84 Hz, 1 H) 7,09 - 7,63 (m, 8 H) 8,45 (br. s., 1 H), [M + H]⁺ 510,3.

10 **8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3S)-1-metanosulfonilpiperidin-3-il]-9H-purin-6-amina.** A una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina (15,3 mg, 0,035 mmoles, 1eq.) en 2 mL de THF se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,005 mL, 0,07 mmoles, 2 eq.) y trietilamina (0,015 mL, 0,11 mmoles, 3 eq.). La mezcla se agitó durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 16 mg (89 %) de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3S)-1-metanosulfonilpiperidin-3-il]-9H-purin-6-amina. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,63 - 2,02 (m, 4 H) 2,77 (s, 3 H) 2,98 - 3,19 (m, 2 H) 3,31 (br. s., 1 H) 3,71 (d, *J*=10,55 Hz, 1 H) 4,56 (br. s., 1 H) 6,01 (d, *J*=7,54 Hz, 1 H) 6,97 - 7,56 (m, 8 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 517,4.

20 **1-[(3S)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidin-1-il]etan-1-ona.** Una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina (15,7 mg, 0,036 mmoles, 1 eq.) en 1 mL de anhídrido acético y 1 mL de piridina se agitó durante 16 h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 14 mg (81 %) de 1-[(3S)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]piperidin-1-il]etan-1-ona. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,48 - 1,91 (m, 3 H) 2,07 (s, 4 H) 2,90 - 3,39 (m, 2 H) 3,96 - 4,57 (m, 3 H) 5,83 (d, *J*=6,50 Hz, 1 H) 7,04 - 7,56 (m, 8 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 481,3.

25 **(3S)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-N-etilpiperidina-1-carboxamida.** A una disolución de 8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-N-[(3S)-piperidin-3-il]-9H-purin-6-amina (16 mg, 0,036 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,015 mL, 0,109 mmoles, 3 eq.) e isocianato de etilo (0,004 mL, 0,055 mmoles, 1,5 eq.). La reacción se agita durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 16 mg (86 %) de (3S)-3-[[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-N-etilpiperidina-1-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,06 - 1,34 (m, 3 H) 1,53 - 1,95 (m, 4 H) 2,12 - 2,29 (m, 1 H) 3,07 (br. s., 2 H) 3,32 (br. s., 1 H) 3,72 - 4,41 (m, 3 H) 5,06 (br. s., 1 H) 6,02 (d, *J*=6,12 Hz, 1 H) 7,08 - 7,66 (m, 8 H) 8,45 (br. s., 1 H), [M + H]⁺ 510,3.

30 **N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo.** A una disolución de 6-cloro-8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (309 mg, 0,824 mmoles, 1eq.) en 10 mL de etanol se añadió N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (329 mg, 1,65 mmoles, 2 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para rendir 442 mg (99 %) de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,40 - 1,53 (m, 11 H) 2,12 (d, *J*=11,40 Hz, 2 H) 3,32 (t, *J*=11,63 Hz, 2 H) 3,80 (br. s., 1 H) 4,41 - 4,68 (m, 1 H) 5,40 (br. s., 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,43 (m, 5 H) 7,51 (d, *J*=6,59 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 539,2.

35 **1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina.** Una disolución de N-1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (380 mg, 0,705 mmoles) se agitó en diclorometano (7 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL) durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de CMA 80/acetato de etilo para rendir 294 mg (95 %) de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina. Se determinó que el compuesto era 95 % puro por ¹H RMN y se llevó adelante en química adicional. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,31 - 1,54 (m, 2 H) 1,92 - 2,08 (m, 2 H) 2,92 - 3,12 (m, 1 H) 3,27 (t, *J*=11,87 Hz, 2 H) 5,42 (br. s., 2 H) 7,07 - 7,61 (m, 8 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 439,4.

Procedimiento general para preparar ureas a partir de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo.

55 A una disolución de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,046 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,136 mmoles, 3 eq.) y el isocianato apropiado (1,5 eq.). La reacción se agita durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexano para rendir el compuesto puro.

1-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-3-etilurea.

La reacción procedió con un 56 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,13 (t, *J*=7,21 Hz, 3 H) 1,33 - 1,57 (m, 2 H) 2,04 - 2,20 (m, 2 H) 3,14 - 3,25 (m, 2 H) 3,32 (t, *J*=12,06 Hz, 2 H) 3,86 - 4,05 (m, 1 H) 4,23 - 4,45 (m, 2 H) 5,39 (br. s., 2 H) 7,03 - 7,59 (m, 8 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 510,2.

- 5 **1-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-3-(propan-2-il)urea.** La reacción procedió con un 84 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,14 (d, *J*=6,50 Hz, 6 H) 1,35 - 1,55 (m, 2 H) 2,12 (d, *J*=10,46 Hz, 2 H) 3,32 (t, *J*=12,10 Hz, 2 H) 3,84 (dd, *J*=13,66, 6,69 Hz, 1 H) 3,89 - 4,04 (m, 1 H) 4,12 - 4,36 (m, 2 H) 5,39 (br. s., 2 H) 7,19 (d, *J*=8,67 Hz, 2 H) 7,28 - 7,43 (m, 5 H) 7,51 (d, *J*=6,69 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 524,6.

1-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-3-propilurea.

- 10 La reacción procedió con un 71 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,83 - 0,98 (m, 3 H) 1,37 - 1,59 (m, 4 H) 2,13 (d, *J*=10,27 Hz, 2 H) 3,12 (q, *J*=6,66 Hz, 2 H) 3,32 (t, *J*=12,01 Hz, 2 H) 3,83 - 4,07 (m, 1 H) 4,20 - 4,47 (m, 2 H) 5,40 (br. s., 2 H) 7,13 - 7,24 (m, 2 H) 7,28 - 7,44 (m, 5 H) 7,51 (d, *J*=6,69 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 524,1.

3-butil-1-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}urea.

- 15 La reacción procedió con un 69 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,84 - 0,99 (m, 3 H) 1,28 - 1,55 (m, 6 H) 2,04 - 2,20 (m, 2 H) 3,15 (q, *J*=6,75 Hz, 2 H) 3,32 (t, *J*=12,15 Hz, 2 H) 3,83 - 4,08 (m, 1 H) 4,18 - 4,39 (m, 2 H) 5,40 (br. s., 2 H) 7,08 - 7,43 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,69 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 538,4.

Procedimiento general para preparar sulfonamidas a partir de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo.

- 20 A una disolución de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (21 mg, 0,048 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,143 mmoles, 3 eq.) y el cloruro de sulfonilo apropiado (2 eq). La reacción se agita durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexano para rendir el compuesto puro.

- 25 **N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}metanosulfonamida.** La reacción procedió con un 32 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 2,18 (d, *J*=12,53 Hz, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 3,36 (t, *J*=12,29 Hz, 2 H) 3,59 - 3,80 (m, 1 H) 4,31 (d, *J*=7,44 Hz, 1 H) 5,43 (d, *J*=9,89 Hz, 2 H) 7,13 - 7,44 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H), [M + H]⁺ 517,6.

- 30 **N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}bencenosulfonamida.** La reacción procedió con un 53 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 - 1,59 (m, 2 H) 1,94 (d, *J*=10,46 Hz, 2 H) 3,30 (t, *J*=11,96 Hz, 2 H) 3,41 - 3,66 (m, 1 H) 4,62 (d, *J*=7,54 Hz, 1 H) 5,26 (d, *J*=10,08 Hz, 2 H) 7,07 - 7,69 (m, 10 H) 7,92 (d, *J*=7,35 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H), [M + H]⁺ 579,4.

N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}aminosulfonamida.

- 35 A una disolución de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina (36,6 mg, 0,083 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de dioxano se añadió sulfamida (40 mg, 0,42 mmoles, 5 eq.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexano para rendir 34 mg (79 %) del compuesto deseado. ¹H RMN (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,51 - 1,72 (m, 2 H) 2,15 (br. s., 2 H) 3,38 - 3,52 (m, 2 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 5,18 - 5,41 (m, 2 H) 7,24 - 7,50 (m, 7 H) 7,54 - 7,67 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H), [M + H]⁺ 518,5.

- 40 **N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.**

- 45 A una disolución de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina (27,9 mg, 0,064 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de diclorometano se añadió trietilamina (0,027 mL, 0,191 mmoles, 3 eq.) y el anhídrido trifluorometanosulfónico (0,01 mL, 0,069 mmoles, 1 eq.). La reacción se agita durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexano para rendir 9 mg (25 %) del compuesto deseado. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,60 - 1,76 (m, 2 H) 2,20 (d, *J*=12,62 Hz, 2 H) 3,30 (t, *J*=12,57 Hz, 2 H) 3,71 - 3,92 (m, 1 H) 4,95 (d, *J*=8,48 Hz, 1 H) 5,50 (d, *J*=12,34 Hz, 2 H) 7,14 - 7,43 (m, 7 H) 7,50 (d, *J*=6,97 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) [M + H]⁺ 571,7.

Procedimiento general para preparar amidas a partir de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo.

- 50 A una disolución de N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (21 mg, 0,048 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,143 mmoles, 3 eq.) y el anhídrido apropiado (2 eq). La reacción se agita durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexano para rendir el compuesto puro.

N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}acetamida.

La reacción procedió con un 65 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,42 - 1,56 (m, 2 H) 1,99 (s, 3 H) 2,12 (d, *J*=10,08 Hz, 2 H) 3,30 (t, *J*=12,24 Hz, 2 H) 4,09 - 4,25 (m, 1 H) 5,41 (d, *J*=8,01 Hz, 3 H) 7,13 - 7,43 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 481,4.

- 5 **N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoroacetamida.** La reacción procedió con un 39 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,62 (qd, *J*=11,99, 3,86 Hz, 2 H) 2,18 (d, *J*=10,83 Hz, 2 H) 3,31 (t, *J*=12,43 Hz, 2 H) 4,11 - 4,29 (m, 1 H) 5,53 (br. s., 2 H) 6,19 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H) 7,01 - 7,57 (m, 8 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 535,4.

N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}benzamida.

- 10 La reacción procedió con un 19 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,82 - 1,97 (m, 2 H) 2,77 (d, *J*=12,34 Hz, 2 H) 3,08 (br. s., 2 H) 3,46 - 3,62 (m, 1 H) 3,66 - 3,80 (m, 1 H) 4,01 - 4,13 (m, 1 H) 5,26 - 5,46 (m, 1 H) 7,12 - 7,59 (m, 13 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 543,6.

Procedimiento general para preparar amidas a partir de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-amina.

- 15 A una disolución de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina (22 mg, 0,05 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,143 mmoles, 3 eq.), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (22 mg, 0,05 mmoles, 1 eq.), y el ácido carboxílico apropiado (1 eq.). La reacción se agitó durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexano para rendir el compuesto. El producto se purificó más
20 disolviendo en acetato de etilo y precipitando con hexano. Se recogió el compuesto sólido puro.

N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}ciclohexanocarboxamida. La reacción procedió con >99 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15 - 2,17 (m, 14 H) 2,23 - 2,40 (m, 1 H) 3,31 (t, *J*=12,20 Hz, 2 H) 4,05 - 4,25 (m, 1 H) 5,22 - 5,61 (m, 3 H) 7,14 - 7,42 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,69 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 549,5.

- 25 **N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}pentanamida.**

La reacción procedió con >99 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,84 - 0,98 (m, 3 H) 1,27 - 1,75 (m, 5 H) 2,05 - 2,23 (m, 3 H) 2,26 - 2,44 (m, 1 H) 3,31 (t, *J*=12,24 Hz, 2 H) 4,02 - 4,30 (m, 1 H) 5,22 - 5,63 (m, 3 H) 7,13 - 7,44 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 523,5.

- 30 **N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-2-ciclohexilacetamida.** La reacción procedió con >99 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,86 - 1,00 (m, 3 H) 1,05 - 1,87 (m, 10 H) 2,02 - 2,18 (m, 4 H) 3,31 (t, *J*=12,10 Hz, 2 H) 4,10 - 4,28 (m, 1 H) 5,22 - 5,62 (m, 3 H) 7,14 - 7,43 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 562,2.

- 35 **N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-3-metilbutanamida.** La reacción procedió con >99 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (dd, *J*=9,94, 6,45 Hz, 6 H) 1,50 (qd, *J*=11,85, 3,81 Hz, 1 H) 2,01 - 2,17 (m, 4 H) 2,19 - 2,27 (m, 2 H) 3,31 (t, *J*=12,24 Hz, 2 H) 4,10 - 4,27 (m, 1 H) 5,39 (d, *J*=8,01 Hz, 3 H) 7,14 - 7,42 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 523,3.

- 40 **N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}ciclopentanocarboxamida.** La reacción procedió con un 86 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,39 - 1,99 (m, 9 H) 2,06 - 2,21 (m, 3 H) 2,41 - 2,58 (m, 1 H) 3,31 (t, *J*=12,24 Hz, 2 H) 4,08 - 4,27 (m, 1 H) 5,40 (d, *J*=7,91 Hz, 3 H) 7,12 - 7,42 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 535,5.

N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-4-metilpentanamida. La reacción procedió con un 82 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 6 H) 1,40 - 1,62 (m, 5 H) 2,03 - 2,23 (m, 3 H) 2,34 (t, *J*=7,54 Hz, 1 H) 3,31 (t, *J*=12,24 Hz, 2 H) 4,08 - 4,29 (m, 1 H) 5,42 (d, *J*=7,91 Hz, 3 H) 7,14 - 7,43 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=7,16 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 537,5.

- 45 **N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-2-ciclopentilacetamida.** La reacción procedió con un 98 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,06 - 1,23 (m, 3 H) 1,44 - 1,69 (m, 5 H) 1,74 - 1,93 (m, 3 H) 2,06 - 2,28 (m, 3 H) 2,30 - 2,41 (m, 1 H) 3,32 (t, *J*=12,20 Hz, 2 H) 4,08 - 4,29 (m, 1 H) 5,41 (d, *J*=7,91 Hz, 3 H) 7,14 - 7,42 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 549,5.

- 50 **Procedimiento general para preparar amidas a partir de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina usando aminoácidos.**

A una disolución de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina (22 mg, 0,05 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,143 mmoles, 3 eq.), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (22 mg, 0,05 mmoles, 1 eq.), y el ácido carboxílico apropiado (1 eq.). La reacción

se agitó durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de CMA 80/diclorometano para rendir el compuesto. El producto se purificó más disolviendo en acetato de etilo, lavando con agua, y precipitando con hexano. Se recogió el compuesto sólido puro.

5 **N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-3-(piperidin-1-il)propanamida.** La reacción procedió con un 41 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,52 - 1,60 (m, 4 H) 1,80 (br. s., 3 H) 1,98 - 2,14 (m, 3 H) 2,76 (t, *J*=5,93 Hz, 2 H) 2,93 (br. s., 2 H) 3,30 (br. s., 2 H) 3,40 (br. s., 2 H) 3,56 (br. s., 2 H) 3,97 - 4,15 (m, 1 H) 5,36 - 5,59 (m, 2 H) 6,46 - 6,65 (m, 1 H) 7,15 - 7,42 (m, 7 H) 7,54 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 580,6.

10 **N-{1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}-2-(dimetilamino)acetamida.** La reacción procedió con un 11 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,50 - 1,66 (m, 2 H) 2,01 - 2,13 (m, 2 H) 2,48 (s, 7 H) 2,64 (d, *J*=9,32 Hz, 1 H) 3,36 (t, *J*=11,82 Hz, 2 H) 4,05 - 4,26 (m, 1 H) 5,41 (br. s., 2 H) 7,08 (d, *J*=8,19 Hz, 1 H) 7,14 - 7,42 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H), [M + H]⁺ 524,7.

Procedimiento general para preparar carbamatos a partir de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina.

15 A una disolución de 1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-amina (12,5 mg, 0,028 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,143 mmoles, 5 eq.) y el cloroformato apropiado (2 eq.). La reacción se agitó durante 16h. La reacción se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-100 % de acetato de etilo/hexano para rendir el compuesto puro.

N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de metilo.

20 La reacción procedió con un 79 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,44 - 1,55 (m, 2 H) 2,13 (d, *J*=11,49 Hz, 2 H) 3,34 (t, *J*=12,24 Hz, 2 H) 3,68 (br. s., 3 H) 3,86 (br. s., 1 H) 4,60 (br. s., 1 H) 5,40 (br. s., 2 H) 7,13 - 7,45 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,88 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 497,8.

N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de etilo.

25 La reacción procedió con un 55 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25 (t, *J*=6,92 Hz, 3 H) 1,43 - 1,55 (m, 2 H) 2,13 (d, *J*=11,21 Hz, 2 H) 3,34 (t, *J*=12,01 Hz, 2 H) 3,86 (br. s., 1 H) 4,06 - 4,22 (m, 2 H) 4,58 (br. s., 1 H) 5,39 (br. s., 2 H) 7,14 - 7,43 (m, 7 H) 7,51 (d, *J*=6,69 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H), [M + H]⁺ 511,3.

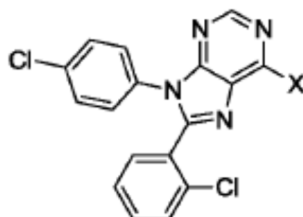
N-{1-[8-(2-Clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-il}carbamato de fenilo.

30 La reacción procedió con un 50 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,59 - 1,72 (m, 2 H) 2,22 (d, *J*=11,40 Hz, 2 H) 3,37 (t, *J*=12,10 Hz, 2 H) 3,84 - 4,02 (m, 1 H) 4,99 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 5,45 (br. s., 2 H) 7,02 - 7,45 (m, 12 H) 7,52 (d, *J*=6,88 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H), [M + H]⁺ 559,8.

Ejemplo 2. Análisis

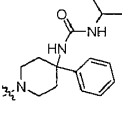
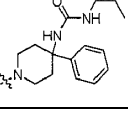
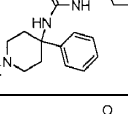
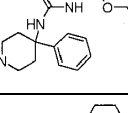
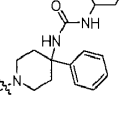
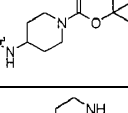
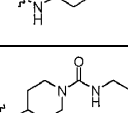
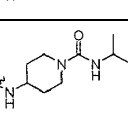
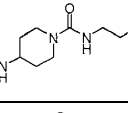
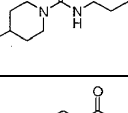
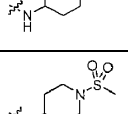
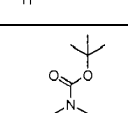
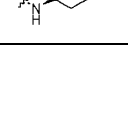

35 Todos los compuestos se caracterizaron por ¹H RMN y se evaluaron usando un ensayo de movilización de calcio. Cada compuesto se caracterizó farmacológicamente usando un ensayo de movilización de calcio intracelular acoplado a Gαq 16 activado por CB1 fluorescente en células CHO-K1 como se ha descrito previamente y se determinaron los valores de afinidad aparente (K_e). Véase Zhang et al., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7048. Se realizó la caracterización adicional de compuestos seleccionados usando desplazamiento por radioligando de [³H]1 y se determinaron los valores de la constante de disociación en el equilibrio (K_i). También se determinó la selectividad de estos compuestos para CB1 frente a CB2 mediante la obtención de los valores de K_i en los dos receptores usando el desplazamiento de [³H]CP55940 en membranas de las células CHO-K1 que sobreexpresan los receptores. Los datos se reportan como valores promedio de 3-6 mediciones.

45 Se eligieron compuestos seleccionados para el estudio en ensayos de desplazamiento de radioligando usando rimonobant radiomarcado, SR141716 ([³H]1). Varios de estos compuestos demostraron buenos valores de K_i en el rango nM bajo, con el compuesto que contenía 1,1-dióxido de tiomorfolina presentando una K_i de 16,8 nM. Se determinó la selectividad frente al receptor CB2 comparando el desplazamiento por el compuesto de CP55940 radiomarcado, que es un cannabinoide que se sabe que actúa como un agonista completo de ambos receptores, CB1 y CB2. En general, los compuestos ensayados fueron selectivos para CB1 sobre CB2.

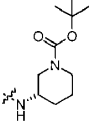




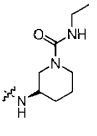
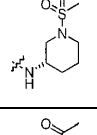

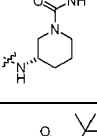
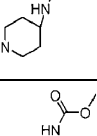
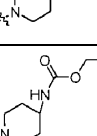
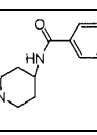

Tabla 1. Datos de desplazamiento de radioligando para compuestos seleccionados

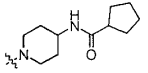
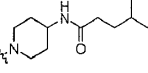
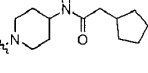
| X | Ke (nM) en CB1 | Ki (nM) v. [3H] SR141716 en CB1 | Ki (nM) v. [3H] CP55940 en CB1 | Ki (nM) v. [3H] CP55940 en CB2 | Selectividad de Unión usando Desplazamiento de CP55940 | % de transporte MDCK-MDR (Apical a Basal) |
|---|----------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---|
| | 9 | 0,28 | 1,79 | 5.507 | 3.076,5 | 5,6 ± 2,4 % |
| | 201,00 | 44,5 | 258 | 2.230 | 8,6 | >50 % |
| | 549,0 | 94,5 | 355 | 10.719 | 30,2 | |
| | 159,00 | 16,8 | 32,1 | 834 | 26,0 | |
| | 15,89 | | 11 | 1.657 | 151 | <1 % |
| | 2,85 | | 6,21 | 948 | 153 | <1 % |
| | 3,93 | | 7,12 | 13.947 | 1.959 | <1 % |
| | 19,17 | | 25,5 | 20.000 | 784 | <1 % |
| | 10,31 | | 6 | 726 | 121 | 6 % |
| | 2,2 | | 4,08 | 20.000 | 4.902 | <1 % |
| | 443 | | 195 | 4.645 | 24 | |

ES 2 795 418 T3

| X | Ke (nM) en CB1 | Ki (nM) v. [3H] SR141716 en CB1 | Ki (nM) v. [3H] CP55940 en CB1 | Ki (nM) v. [3H] CP55940 en CB2 | Selectividad de Unión usando Desplazamiento de CP55940 | % de transporte MDCK-MDR (Apical a Basal) |
|---|----------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---|
|  | 46 | | | | | |
|  | 100 | | | | | |
|  | 62 | | | | | |
|  | 171 | | | | | |
|  | 199 | | | | | |
|  | 92 | | 23,91 | 13.599 | 568,8 | |
|  | No activo | | | | | |
|  | 1.148 | | | | | |
|  | 495 | | | | | |
|  | 1.964 | | | | | |
|  | 71 | | | | | |
|  | 19.595 | | | | | |
|  | 1.645 | | | | | |
|  | 326 | | | | | |

ES 2 795 418 T3

| X | Ke (nM) en CB1 | Ki (nM) v. [3H] SR141716 en CB1 | Ki (nM) v. [3H] CP55940 en CB1 | Ki (nM) v. [3H] CP55940 en CB2 | Selectividad de Unión usando Desplazamiento de CP55940 | % de transporte MDCK-MDR (Apical a Basal) |
|---|----------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---|
|  | 3.927 | | | | | |
|  | 5.546 | | | | | |
|  | 8.406 | | | | | |
|  | 346 | | | | | |
|  | 920 | | | | | |
|  | 1.500 | | | | | |
|  | 6.044 | | | | | |
|  | 4.449 | | | | | |
|  | 1.153 | | | | | |
|  | 11 | | | | | |
|  | 17 | | | | | |
|  | 2,3 | | 3,57 | 426 | 119 | |
|  | 4 | | 2,55 | 10.649 | 4.176 | |

| X | Ke (nM) en CB1 | Ki (nM) v. [3H] SR141716 en CB1 | Ki (nM) v. [3H] CP55940 en CB1 | Ki (nM) v. [3H] CP55940 en CB2 | Selectividad de Unión usando Desplazamiento de CP55940 | % de transporte MDCK-MDR (Apical a Basal) |
|---|----------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---|
|  | 0,89 | | 1,54 | 60,2 | 39 | |
|  | 7,4 | | 2,67 | 215 | 81 | |
|  | 2,9 | | 2,02 | 569 | 282 | |

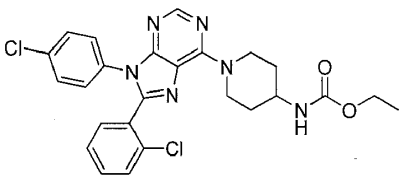
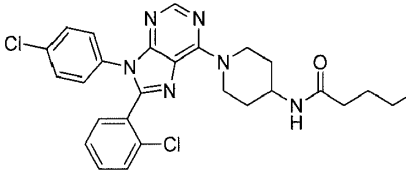
La entrada del sexto compuesto en la tabla anterior es una sulfonamida con un peso fórmula mayor de 500 y una TSPA similar a otenabant. Sin embargo, a diferencia de otenabant, esta sulfonamida es un compuesto selectivo periféricamente. La dosificación oral de este compuesto a 10 mg/kg en ratas Sprague-Dawley (SD) mostró una buena absorción oral (C_{máx} = 1.653 ng/g) y una penetración limitada en el SNC (se observaron relaciones de cerebro a plasma de 0,05-0,11).

5

Con respecto a las siete entradas finales (compuestos amida) de la Tabla 1, se indica que los sustituyentes alquilo de casi cualquier forma parecen tener una actividad significativa en CB1. La unión al receptor CB2 para algunos de estos compuestos puede modularse cambiando el tamaño y forma del sustituyente alquilo.

10 Se eligieron compuestos seleccionados para un estudio para determinar la penetración en el SNC. Los compuestos seleccionados se dosificaron oralmente a 10 mg/kg en ratas SD. Se recogieron muestras de cerebro y plasma a las 1, 2, 4, y 24 horas después de la dosis y las muestras se analizaron por MS (Table 2, a continuación). Como se usaron cerebros no perfundidos y el volumen de sangre en los cerebros no perfundidos es aproximadamente un 4 %, un nivel de cerebro a plasma de ≤0,04 representa una penetración no discernible en el SNC.

15 **Tabla 2.** Datos de penetración en el cerebro para compuestos seleccionados

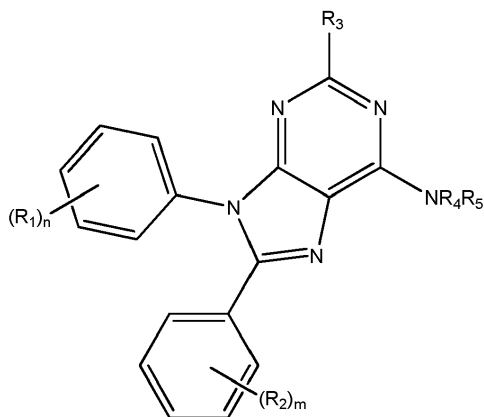
| Compuesto | Tiempo | Conc. en plasma (ng/mL) | Conc. en cerebro. (ng/mL) | Cerebro/Plasma |
|---|--------|-------------------------|---------------------------|----------------|
|  | 1 | 740 | 207 | 0,28 |
| | 2 | 971 | 132 | 0,14 |
| | 4 | 1.750 | 276 | 0,16 |
| | 24 | 72,6 | 33,5 | 0,46 |
|  | 1 | 1.430 | 43,6 | 0,03 |
| | 2 | 2.780 | 72,4 | 0,03 |
| | 4 | 1.680 | 119 | 0,07 |
| | 24 | 18,7 | 2,36 | 0,13 |

Como se muestra por los datos en la Tabla 2, para el primer compuesto ensayado, las relaciones cerebro a plasma variaron de 0,14-0,46, lo que representa una penetración significativa en el cerebro. Se observó una penetración mínima a ausente en el SNC con el segundo compuesto ensayado, que tuvo unas relaciones cerebro a plasma que variaron de 0,03 a 0,13. Este último compuesto es un análogo selectivo periféricamente de otenabant. Se han identificado compuestos que son tanto potentes frente a CB1 y que tienen un alto grado de selectividad. Estos compuestos tienen TPSA alta, pero no poseen el potencial de enlace de H intramolecular para incrementar su penetración en el SNC.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la estructura:



en donde:

5 cada R_1 , R_2 , y R_3 es H o un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $NR_6CO_2R_7$, $CR_6R_7OR_8$, $CONR_6R_7$, CO_2R_6 , CN , CF_3 , NO_2 , N_3 , alquiltio C1-3, R_9SO , R_9SO_2 , CF_3S , y CF_3SO_2 ;

10 R_4 y R_5 tomados conjuntamente forman un anillo piperidina con el átomo de nitrógeno al que están unidos, en donde el anillo piperidina está sustituido con un sustituyente $NR_6SO_2R_9$ o $NR_6CO_2R_7$; y en donde el anillo piperidina está sustituido además opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, aralquilo sustituido opcionalmente, alcarilo sustituido opcionalmente, NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $CR_6R_7OR_8$, CO_2R_6 , CN , CF_3 , NO_2 , N_3 , alquiltio C1-3, R_9SO , R_9SO_2 , CF_3S , y CF_3SO_2 , $NR_6SO_2R_9$, $NR_6CONR_7R_{11}$, $NR_6CO_2R_7$, y $CONR_6R_7$;

R_6 , R_7 , y R_8 se seleccionan independientemente de H y alquilo C1-10 sustituido opcionalmente;

R_9 es H o alquilo C1-10 sustituido opcionalmente;

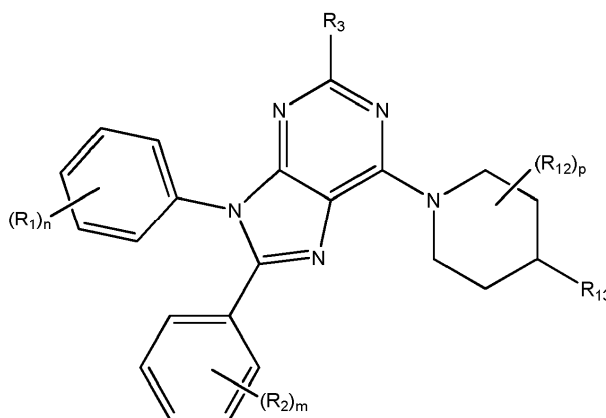
R_{11} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, y $CR_6R_7CO_2R_8$;

y

20 m y n son cada uno independientemente números enteros de 0 a 5;

o un éster, amida, sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, según la siguiente estructura:



25 en donde R_{12} se selecciona del grupo que consiste en Cl, F, Br, I, OH, alquilo C1-10 sustituido opcionalmente, alcoxi C1-10 sustituido opcionalmente, alqueno C2-4 sustituido opcionalmente, alquino C2-4 sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, aralquilo sustituido opcionalmente, alcarilo sustituido

opcionalmente, NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $\text{CR}_6\text{R}_7\text{OR}_8$, CO_2R_6 , CN , CF_3 , NO_2 , N_3 , alquiltio C1-3, R_9SO , R_9SO_2 , CF_3S , y CF_3SO_2 , $\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_6\text{CONR}_7\text{R}_{11}$, $\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$, y CONR_6R_7 ;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en $\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}_9$, y $\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$; y

p es un número entero de 0-9;

- 5 o un éster, amida, sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- $\text{N}\{-[8-(2\text{-clorofenil})-9-(4\text{-clorofenil})-9\text{H-purin-6-il}]-4\text{-fenilpiperidin-4-il}\}$ metanosulfonamida; y
- $\text{N}\{-[8-(2\text{-clorofenil})-9-(4\text{-clorofenil})-9\text{H-purin-6-il}]-4\text{-fenilpiperidin-4-il}\}$ carbamato de terc-butilo.
4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_6 es H y/o R_9 es CH_3 .
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde n es 1 y el sustituyente R_1 está en la posición para y m es 1 y el sustituyente R_2 está en la posición orto.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_1 y R_2 son Cl.
7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R_3 es H.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_4 es H.
- 15 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_9 es CH_3 .
10. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_{12} es fenilo o fenilo sustituido.
11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 20 12. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento o retraso de la progresión de trastornos que se alivian por el antagonismo del receptor CB1.
13. La composición de la reivindicación 12, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en obesidad, enfermedades hepáticas, diabetes, dolor, inflamación, y dislipidemia.