

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 622**

51 Int. Cl.:

A61P 3/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2017 PCT/EP2017/051960**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2017 WO17129829**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2017 E 17703085 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3408265**

54 Título: **Compuestos terapéuticos**

30 Prioridad:

29.01.2016 GB 201601703

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

18.11.2020

73 Titular/es:

**C4X DISCOVERY LIMITED (100.0%)
Manchester One Suite 4B 53 Portland Street
Manchester M1 3LD, GB**

72 Inventor/es:

MARTIN, BARRIE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 794 622 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

Compuestos terapéuticos

5 Introducción

La presente invención se refiere a compuestos terapéuticos. Concretamente, la presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores del receptor de la orexina-1. La presente invención se refiere además a los procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor de la orexina-1.

Antecedentes de la invención

Los neuropéptidos Orexina-A (OxA) y Orexina-B (OxB) (conocidos además como Hipocretina-1 e Hipocretina-2) se originan del mismo prepropéptido, que se expresa exclusivamente en el hipotálamo (1). La escisión del prepropéptido (prepro-orexina) produce OxA, un polipéptido de 33 aminoácidos que está ampliamente modificado postraduccionamente (amidación C-terminal, N-terminalmente ciclado con un residuo de piroglutamilo). La OxA comparte una identidad de secuencia del 46 % con la OxB, que es un polipéptido lineal amidado en el C-terminal de 28 aminoácidos que probablemente forma una estructura secundaria helicoidal (3).

Los neurotransmisores peptídicos maduros completamente funcionales actúan como agonistas en la orexina-1 (OX₁) y orexina-2 (OX₂) receptores acoplados a la proteína G de transmembrana-7 (conocidos además como HCRTR1 y HCRTR2) que, como los neuropéptidos de la orexina, comparten una alta homología de secuencia entre las especies (2, 6). La OX₁ se une tanto a OxA como a OxB, aunque con afinidad diferencial (OxA tiene una afinidad > 10 veces mayor que la OxB). Por el contrario la OX₂, que comparte una identidad de secuencia del 64 % con OX₁, une ambos polipéptidos con una afinidad casi equivalente (2). El mecanismo mediado por la proteína G primaria a través del cual actúan ambos receptores es G_{q/11} activación de fosfolipasa C que cataliza la liberación del inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃), que a su vez actúa sobre IP₃ receptores para liberar calcio de las reservas intracelulares. La OX₂ se ha informado además que modula los niveles de AMPc a través de la activación de G_s y G_i y OX₁ parece capaz de señalar a través de G_{i/o} para modular además los niveles de AMPc (5, 8). El alto grado de similitud de secuencia en los péptidos y los receptores entre especies se traduce en farmacologías similares *in vitro* (7).

El hipotálamo, donde la orexina se expresa predominantemente, regula una amplia gama de actividades fisiológicas y conductuales. La expresión de orexina en esta estructura cerebral se ha mapeado inmunohistoquímicamente a solo un número muy restringido de neuronas que residen específicamente en las áreas perifornical (50 %), lateral y dorsomedial (4). Los campos de proyección de estas neuronas se han identificado en numerosas regiones del cerebro, que incluyen la corteza, el tálamo, el hipotálamo, el tronco encefálico y la médula espinal, pero no el cerebelo (9). Esta amplia cobertura del cerebro sugiere que el sistema ligando/receptor de la orexina está implicado directa o indirectamente en la regulación de múltiples funciones cerebrales. Notablemente, los experimentos de eliminación en ratones sugirieron que el sistema de la orexina es un regulador clave de la excitación conductual, el sueño y la vigilia. De hecho, el fenotipo observado en ratones con desactivación génica de la orexina fue muy similar al de la narcolepsia en humanos (10, 11). La narcolepsia en humanos es un trastorno crónico e incapacitante caracterizado por somnolencia excesiva durante el día, sueño fragmentado y cataplejía. Los estudios en perros han relacionado la causa del trastorno con la interrupción del gen de la OX₂ o una pérdida de expresión del péptido de la orexina (12). Evidencias a favor adicionales que, particularmente, la interrupción de la función de la OX₂ y/o la ausencia del ligando OxB maduro se asocian con la narcolepsia proveniente de estudios en ratones con desactivación génica (17). Estudios clínicos posteriores que compararon los niveles de la OxA en el líquido cefalorraquídeo de pacientes narcolépticos con individuos normales confirmaron que la interrupción del sistema de la orexina muestra una relación causal con la aparición de la narcolepsia en humanos (13). Estudios adicionales en la narcolepsia humana de inicio temprano inusual resultaron en la identificación de una mutación en el gen de la orexina que fortaleció aún más el vínculo entre la narcolepsia y el sistema de la orexina en humanos (14). Más recientemente, han surgido datos clínicos que demuestran la relevancia farmacológica de las orexinas en los trastornos del SNC. Más notablemente, los ensayos clínicos con los antagonistas de la molécula pequeña dual de la OX₁ y OX₂ (DORA) como BELSOMRA® (Suvorexant), han demostrado claramente la utilidad potencial de dichos agentes en el tratamiento de los trastornos del sueño (15, 16, 18). Estos datos junto con la evidencia preclínica presentada anteriormente claramente implican a la OX₂ en la regulación del sueño.

La expresión cerebral diferencial de la OX₁ y la OX₂ junto con la diversidad de los efectos neurobiológicos atribuidos a las orexinas, sugiere fuertemente que medicamentos moduladores de la OX₁ o la OX₂ provocarán diferentes efectos biológicos. Con este fin, informes recientes vinculan el sistema OX₁/OxA específicamente para la alimentación y los trastornos del comportamiento, son importantes.

Dado que los niveles de ARNm de la prepro-orexina se encuentran principalmente en el hipotálamo lateral y posterior, áreas del cerebro implicadas clásicamente en la regulación de la ingesta de alimentos y el equilibrio energético/peso corporal, no es inesperado un vínculo entre el sistema de la orexina y el comportamiento de la alimentación (19). El papel del sistema OX₁/OxA en tales funciones se ha fortalecido por una serie de estudios preclínicos. De este modo, se ha demostrado que la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de la OxA (20) induce la alimentación y los anticuerpos

anti-orexina específicos suprimen la ingesta de alimentos de forma dependiente de la dosis (21). Particularmente, el último estudio indica que los antagonistas del receptor de la orexina deberían tener un efecto beneficioso sobre la alimentación estimulada por la orexina. Esta hipótesis es apoyada por estudios independientes *en vivo*, que identifican claramente la OX₁ como el receptor dominante del sistema de la orexina en la regulación de la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. De este modo, los experimentos realizados con la OX₁ selectiva y los antagonistas de los receptores de la OX₂ han demostrado que los compuestos selectivos de la OX₁ alteran la ingesta de alimentos y el equilibrio energético en circunstancias de exposición concurrente al estrés (22, 23). El efecto dominante de la OX₁ en la regulación del comportamiento de alimentación y el equilibrio energético se apoya además por observaciones que muestran que la expresión de la OX₁ se regula selectivamente en respuesta al ayuno, mientras que las de OX₂ no se ven afectados (24). Finalmente, estudios con un anticuerpo específico de la OX₁ sugieren fuertemente que un antagonista selectivo de la OX₁ debe suprimir la ingesta de los alimentos y, de este modo, tener una utilidad terapéutica potencial para el tratamiento de trastornos relacionados con la alimentación, como los atracones y la obesidad.

Los niveles elevados de la OX₁ se han asociado además con afecciones psiquiátricas que incluyen esquizofrenia, ansiedad y trastornos del estado de ánimo, ataques de pánico, conductas de búsqueda de recompensas y adicción (25, 26, 27). Los estudios con los antagonistas de la OX₁ selectivos (SB334867, SB408124) demostraron claramente un efecto beneficioso en un modelo animal de pánico clínicamente relevante, lo que implica que el antagonista de la OX₁ podría proporcionar un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de los trastornos de pánico (27).

La evidencia indirecta de la participación del sistema de la orexina en el comportamiento de búsqueda de recompensas proviene de estudios que demuestran que las neuronas orexinérgicas se proyectan para recompensar las regiones cerebrales asociadas, como el núcleo accumbens y el área tegmental ventral (28). La evidencia experimental directa proviene de estudios que involucran la infusión intracerebroventricular (icv) de la orexina, lo que condujo a un restablecimiento dependiente de la dosis de la búsqueda de cocaína. El trabajo de Boutrel y otros vincula además las vías del estrés con el efecto de la orexina sobre la adicción y la recompensa (29). Notablemente, el estrés se considera un estímulo destacado para la recaída en los adictos a la abstinencia (31). El vínculo entre el estrés, la adicción y la orexina se fortaleció aún más por los estudios farmacológicos en un modelo de estímulo eléctrico plantar. Estos mostraron la activación de las neuronas de la orexina en áreas específicas del hipotálamo posterior y dorsomedial, que están particularmente asociadas con el estrés pero no con el hipotálamo lateral, que tiene un fuerte vínculo con la recompensa (32). Además, la orexina como mediadora del restablecimiento del comportamiento adictivo inducido por el estrés se mostró además para la búsqueda del alcohol (30). Es importante destacar que los efectos del restablecimiento inducido por el estrés de la búsqueda de alcohol y cocaína en modelos animales pueden atenuarse con el antagonista de la OX₁ selectiva SB334867 que apoya el uso terapéutico de los antagonistas selectivos de la OX₁ en estas afecciones (29, 30).

Finalmente la vía de la Orexina/OX₁ se ha implicado en la autoadministración de la nicotina (33, 34) y en el restablecimiento de la búsqueda de la nicotina (35, 36). Dichos datos sugieren que los antagonistas de la OX₁ podrían encontrar utilidad como terapias para dejar de fumar.

Tomados en conjunto el sistema de orexina, y particularmente la vía de la OX₁, puede considerarse un objetivo para el tratamiento de conductas de búsqueda de recompensas, adicciones y trastornos relacionados.

La patente núm. WO2003/051872 describe ciertos derivados de etilendiamina sustituidos con heterociclos que actúan como antagonistas de los receptores de la orexina-1 (OX₁) y la orexina-2 (OX₂).

Sin embargo, existe la necesidad de compuestos que sean potentes inhibidores de la actividad de la orexina-1 (OX₁) y que muestran selectividad para inhibir los receptores de la orexina-1 (OX₁) sobre los receptores de la orexina-2 (OX₂). Este perfil proporcionaría un beneficio terapéutico efectivo para el tratamiento de trastornos adictivos en ausencia de la actividad en el ciclo sueño-vigilia. Existe la necesidad además de compuestos que exhiban mayores tiempos de residencia en los receptor de la orexina-1 (OX₁), y particularmente, compuestos que poseen tiempos de residencia incrementados en los receptor de la orexina-1 (OX₁) en relación con sus tiempos de residencia de los receptores la orexina-2 (OX₂). La evidencia creciente sugiere que el tiempo en que las moléculas residen en su objetivo celular puede proporcionar un indicador importante de su desempeño clínico (37) y es potencialmente ventajoso cuando se desarrollan antagonistas de los receptores acoplados a la proteína G para identificar compuestos que exhiben una disociación lenta del receptor (38). Además, este tiempo de residencia aumentado en el receptor puede proporcionar una duración de acción prolongada en el entorno clínico. El bloqueo prolongado del receptor antagonista de la Orexina-1 en ausencia de un bloqueo prolongado del receptor de la Orexina-2, por lo tanto, representa un enfoque nuevo y potencialmente poderoso para el tratamiento de los trastornos adictivos.

Además, existe la necesidad de compuestos que tengan una o más propiedades farmacéuticas favorables (por ejemplo, solubilidad favorable, estabilidad metabólica alta, propensión baja a las interacciones farmacológicas, propensión baja a actividad farmacológica fuera del objetivo, perfiles farmacocinéticos suficientes, biodisponibilidad oral buena, índice terapéutico alto, falta de genotoxicidad) que los hacen adecuados para su posterior desarrollo como fármacos candidatos. Concretamente, para el tratamiento de los trastornos del SNC tales como los trastornos descritos en la presente descripción, existe la necesidad de compuestos que tengan una penetración favorable de la barrera hematoencefálica y compuestos que logren una ocupación significativa del receptor de la Orexina-1 en el cerebro a continuación de la administración oral. Los compuestos que demuestran este nivel de compromiso objetivo significativo en el cerebro se

verían afectados para mostrar una eficacia significativa en los trastornos del SNC mediados por el receptor de la Orexina-1.

Resumen de la invención

5

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste como se define en la presente descripción.

10

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para usar en la terapia.

20

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para usar en el tratamiento de las enfermedades o afecciones en las cuales está implicada la actividad de la orexina-1 (OX₁).

25

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de las enfermedades o afecciones en las cuales está implicada la actividad de la orexina-1 (OX₁).

30

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la cual está implicada la actividad de la orexina-1 (OX₁), dicho método comprende administrar a un individuo que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción.

35

Ejemplos de afecciones en las que la actividad de la orexina-1 (OX₁) está implicada incluyen excitación conductual, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, adicción al alcohol o drogas (por ejemplo, nicotina), trastornos de pánico (como ataques de pánico) y/o ansiedad).

40

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la excitación conductual, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, adicción al alcohol o las drogas (por ejemplo, nicotina), trastornos de pánico (como ataques de pánico) y/o ansiedad).

45

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la excitación conductual, trastornos de la alimentación (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, adicción al alcohol o las drogas (por ejemplo, nicotina), trastornos de pánico (como ataques de pánico) y/o ansiedad).

50

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar la excitación conductual, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, adicción al alcohol o drogas (por ejemplo, nicotina), pánico trastornos (tales como ataques de pánico) y/o ansiedad), dicho método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción.

55

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para usar en la producción de un efecto inhibitorio de la orexina-1.

60

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la producción de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibitorio de la orexina-1.

65

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir un efecto inhibitorio de la orexina-1 *in vitro*, dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir un efecto inhibitorio de la orexina-1 *en vivo*, dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la orexina-1(OX₁) *in vitro* o *in vivo*, dicho método que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

10 La presente invención proporciona además un método para sintetizar un compuesto, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió en la presente descripción.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, obtenible por, u obtenido por, u obtenido directamente mediante un método de síntesis como se definió en la presente descripción.

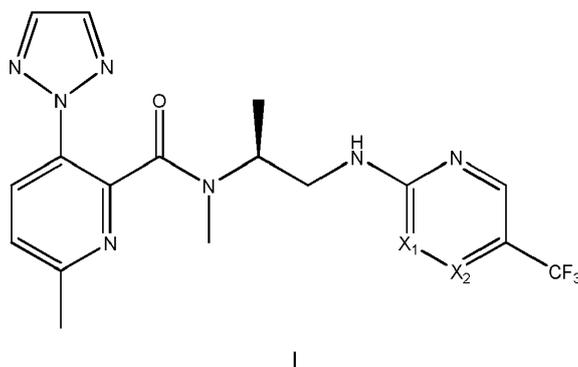
En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos intermedios como se definió en la presente descripción que son adecuados para usar en cualquiera de los métodos de síntesis expuestos en la presente descripción.

20 Las características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención son además características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

Compuestos de la Invención

25 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto el cual se selecciona de:
N,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro metil)pirazin-2-il] amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida;
N,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro metil)pirimidin-2-il] amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

30 Estos compuestos tienen la fórmula estructural general I que se muestra a continuación:



45 en donde X₁ es -CH- y X₂ es -N- o X₁ es -N- y X₂ es -CH-; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

50 En una modalidad, X₁ es -CH- y X₂ es -N-, es decir, el compuesto es:
N,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro metil)pirazin-2-il] amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida; o
 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, X₁ es -N- y X₂ es -CH-, es decir, el compuesto es:

55 *N*,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro metil)pirimidin-2-il] amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida; o
 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

60 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico.

65 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'estereoisómeros'. Los estereoisómeros que no son imágenes espejo entre sí se denominan 'diastereómeros' y aquellos que son imágenes espejo no superponibles entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un

5 par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn y Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiros o levógiro (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de este. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una 'mezcla racémica'.

10 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centro asimétricos; dichos compuestos pueden producirse por lo tanto como estereoisómeros individuales (R)- o (S)- o como mezclas de estos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o mención de un compuesto particular en la descripción y reivindicaciones pretende incluir ambos los enantiómeros individuales y mezclas, racémico o de cualquier otra forma, de este. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver la discusión en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición J. March, John Wiley y Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo mediante la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos y mezclas de estos que poseen actividad inhibitoria de la orexina-1.

15 La presente invención abarca además los compuestos de la invención como se definió en la presente descripción que comprenden uno o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede ser cualquier forma isotópica, que incluye ^1H , $^2\text{H(D)}$, y $^3\text{H (T)}$; C puede ser cualquier forma isotópica, que incluye ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; y O puede ser cualquier forma isotópica, que incluye ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

20 Debe entenderse además que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad inhibitoria de la orexina-1.

25 Debe entenderse además que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas las formas que poseen actividad inhibitoria de la orexina-1.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de las varias formas tautoméricas, y específicamente sólo uno se muestra o describe, todas las otras sin embargo, son abarcadas por los compuestos de la invención.

35 Los compuestos de la invención que contienen una función amina pueden formar además *N*-óxidos. Una referencia en la presente descripción para un compuesto de la invención que contiene una función que incluye además el *N*-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones aminas, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un *N*-óxido. Los ejemplos particulares de *N*-óxidos son los *N*-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los *N*-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), ver por ejemplo las páginas Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience. Más particularmente, los *N*-óxidos pueden obtenerse mediante el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina reacciona con ácido *m*-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como el diclorometano.

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Puede formarse un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que puede unirse un grupo que modifica la propiedad. Los ejemplos de profármacos incluyen *en vivo* derivados de éster escindibles que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo hidroxilo en un compuesto de la invención y *en vivo* derivados de la amida escindibles que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la invención.

50 Como consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la invención como se definió anteriormente cuando estén disponibles por síntesis orgánica y cuando estén disponibles dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco de este. Como consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la invención que se producen por medio de la síntesis orgánica y además los compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, que es un compuesto de la invención que puede producirse sintética o metabólicamente.

55 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la invención es uno que se basa en un criterio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin una toxicidad indebida.

60 Diversas formas de profármaco se han descrito, por ejemplo, en los siguientes documentos:

65 a) Methods in Enzymology, Vol. pág. 42. 309-396, editado por K. Widder, y otros (Academic Press, 1985);

- b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard págs. 113-191 (1991);
- 5 d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- 10 f) N. Kakeya, y otros, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y
- 15 h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de la invención pueden ejercerse en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la invención. Como se indicó anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la invención pueden ejercerse además por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

20 Se apreciará además que los compuestos de la invención también pueden estar enlazados covalentemente (en cualquier posición adecuada) a otros grupos tales como, por ejemplo, restos solubilizantes (por ejemplo, polímeros de PEG), porción que les permiten unirse a un soporte sólido (tal como, por ejemplo, porciones que contienen biotina) y ligandos dirigidos (tales como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos).

25 Síntesis

En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación y en los métodos sintéticos referenciados que se usan para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos del tratamiento, pueden seleccionarse por una persona experta en la técnica.

Una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas.

35 Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándares de la química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los ejemplos adjuntos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la experiencia de un químico orgánico.

40 Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede desearse proteger ciertos grupos de sustituyentes para evitar su reacción indeseada. El químico experto apreciará cuando se requiera tal protección, y cómo tales grupos protectores pueden ponerse en su lugar, y después eliminados.

45 Para los ejemplos de grupos protectores ver uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publicado por: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto, según corresponda para la eliminación del grupo protector en cuestión, dichos métodos se seleccionan para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otros lugares en la molécula.

50 De este modo, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede desearse proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente descripción.

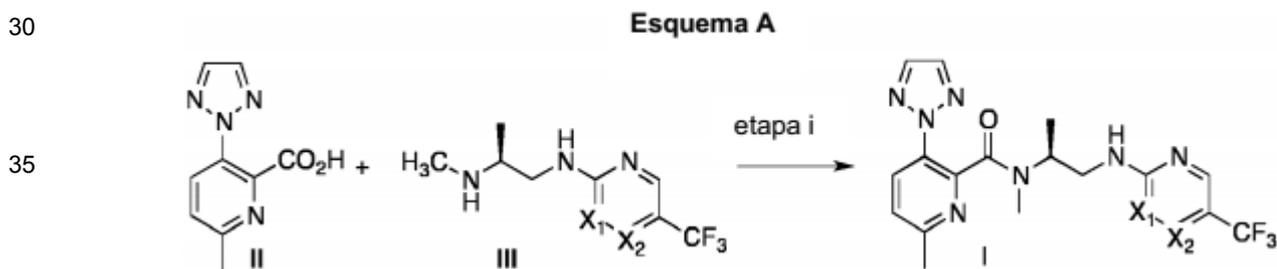
55 A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las afecciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo acilo tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, BF₃.OEt₂. Un grupo protector alternativo adecuado para

un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

El experto en la técnica reconocerá que los compuestos de la invención pueden prepararse, de manera conocida, de diversas maneras. Los compuestos de la invención pueden prepararse por los métodos dados a continuación, por los métodos dados en el experimental o por métodos análogos. Las vías descritas son meramente ilustrativas de algunos de los métodos que pueden emplearse para la síntesis de los compuestos de la invención y el experto en la técnica apreciará que el orden de las etapas de reacción no se limita a los descritos. Se apreciará además que la asignación del nucleófilo y el electrófilo no se limita a la descrita en el presente descripción y, en algunos casos, puede ser apropiado que se revierta la asignación. Los diferentes enfoques de la estrategia de la química sintética se describen en "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", 2da edición, S. Warren y P. Wyatt (2008).

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede prepararse haciendo reaccionar un ácido o un derivado de ácido de fórmula II con una amina de fórmula III, en donde X₁ y X₂ son como se definieron previamente en la fórmula I (Esquema A, etapa i).

Un derivado adecuadamente reactivo de un ácido carboxílico de fórmula II es, por ejemplo: un haluro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster, formado por la reacción con un alcohol en presencia de ácido o base; un éster activado, formado por la reacción del ácido con un fenol como el trifluoroacetato de pentafluorofenilo o con un alcohol como *N*-hidroxibenzotriazol; o el producto de la reacción del ácido y un agente de acoplamiento de amida tal como dicitclohexilcarbodiimida. Donde un ácido carboxílico de fórmula II se convierte en un éster, por ejemplo, mediante la reacción de un cloruro de acilo con un alcohol orgánico, como el metanol, esto puede hacerse reaccionar con una amina de fórmula III en presencia de un agente activador organometálico, por ejemplo, un reactivo de Grignard como el bromuro de isopropil magnesio. Típicamente, un ácido carboxílico de fórmula II y una amina de fórmula III, en un disolvente adecuado, como el DMF en presencia de una base no nucleófila, como la DIPEA, se tratan con un agente de acoplamiento de amida, como HATU.



Los compuestos de fórmula II pueden estar disponible comercialmente o prepararse mediante técnicas conocidas o evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante: hidrólisis catalizada por ácido o base de un éster, una amida o un nitrilo, tal como la hidrólisis de un éster metílico con hidróxido de sodio; oxidación catalizada por metal de transición de un aldehído o alcohol; tratamiento de un organolitio o reactivo de Grignard con dióxido de carbono; carbonilación catalizada por metal de transición de un haluro de arilo en presencia de agua. La carbonilación catalizada por metal de transición de un haluro de arilo en presencia de una amina de fórmula III puede formar un compuesto de fórmula I directamente.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula I y fórmula III, en donde X₁ y X₂ son como se definieron previamente en la fórmula I, puede prepararse incorporando estrategias adecuadas de grupo protector y selección de la vía en la metodología general de la química sintética descrita en el Esquema B, en donde X₁ y X₂ son como se definieron previamente en la fórmula I e Y es: H;

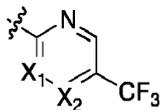


o un grupo protector de amina tal como bencilo, 3,4-dimetoxibencilo p-metoxibencilo, carbobenciloxi, *tert*-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, acetilo, benzoilo, *p*-metoxifenilo, tosilo, nosilo o trifluoroacetilo.

65

Un compuesto de fórmula **IV**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X_1 y X_2 son como se definieron previamente en la fórmula **I**, puede prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula **V** con un compuesto de fórmula ZAr , en donde Ar es

5



10

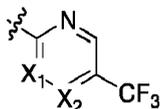
y X_1 y X_2 son como se definieron previamente en la fórmula **I** y Z es un sustituyente susceptible a la química de aminación catalizada por metal de transición (Esquema B, etapa ii). Un compuesto de fórmula ZAr , en donde Z es un haluro tal como bromuro o cloruro, un éster de ácido borónico o boronato, o un alcohol activado tal como un triflato, puede convertirse en un compuesto de fórmula **IV** por reacción con una amina de fórmula **V** en presencia de un catalizador de metal de transición tal como [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]-dicloropalladio(II) o $Pd_2(dba)_3$ en presencia de una base como el carbonato de potasio o sodio *tert*-butóxido y un ligando adecuado tal como trifenilfosfina o 4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en tolueno, a reflujo, mediante el uso de $Pd_2(dba)_3$ como catalizador en presencia de BINAP y sodio *tert*-butóxido.

15

20

Como alternativa, un compuesto de fórmula **IV** puede prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula **V** con un compuesto de fórmula ZAr , en donde Ar es

25



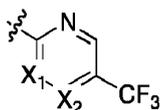
30

y X_1 y X_2 son como se definieron previamente en la fórmula **I**, y Z es un grupo saliente tal como un haluro, por ejemplo yoduro o bromuro, o un alcohol activado, por ejemplo tosilato o mesilato, en presencia de una base no nucleófila como DBU, sodio *tert*-butóxido, carbonato de potasio, una amina terciaria, por ejemplo, DIPEA, o una base heterocíclica, por ejemplo, piridina (Esquema B, etapa ii). Típicamente, la reacción se lleva a cabo mediante el uso DIPEA, como base, en NMP a 130 °C.

35

Un compuesto de fórmula **IV**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X_1 y X_2 son como se definieron previamente en la fórmula **I**, puede prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula H_2NAr , en donde Ar es

40



45

y X_1 y X_2 son como se definieron previamente en la fórmula **I**, con un aldehído de fórmula **VI** (Esquema B, etapa iii). Un compuesto de fórmula **IV** puede prepararse por aminación reductora de los compuestos de fórmula **VI** con una amina de fórmula H_2NAr en presencia de un agente reductor adecuado tal como cianoborohidruro de sodio, $NaBH(OAc)_3$ o borohidruro de sodio, en un solvente polar como metanol, etanol, THF, DCE o DCM, ya sea solo o en combinación con un ácido como $AcOH$. Típicamente, la reacción se lleva a cabo mediante el uso $NaBH(OAc)_3$ en DCE a temperatura ambiente.

50

Una amina de fórmula **V** puede prepararse por aminación reductora como se describió previamente para el Esquema B, etapa iii, entre un aldehído de fórmula **VI** y una amina, equivalente de amina o amina adecuadamente protegida (Esquema B, etapa iv).

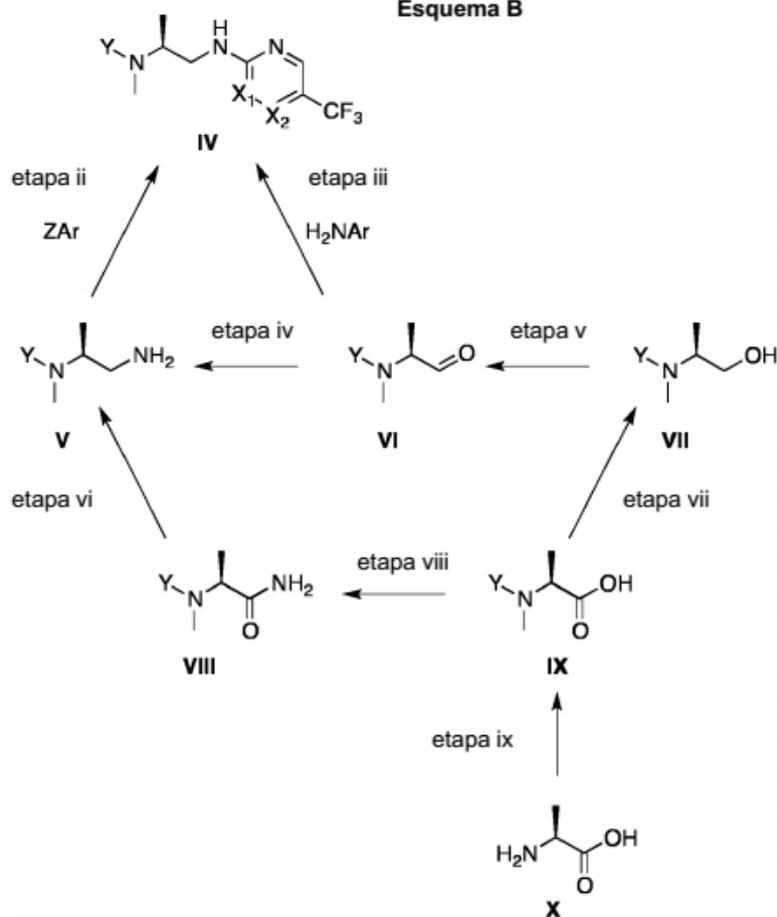
55

60

65

Esquema B

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



El experto en la técnica reconocerá que los aldehídos de fórmula **VI** pueden prepararse de varias maneras. Típicamente, los aldehídos de fórmula **VI** son preparados por la oxidación de un alcohol de fórmula **VII** en DCM mediante el uso de Peryodinano de Dess-Martin y NaHCO_3 (Esquema B, etapa v).

Los compuestos de fórmula **V** pueden prepararse por reducción de una amida de fórmula **VIII** con un reactivo de hidruro como LiAlH_4 o por hidrogenación catalítica (Esquema B, etapa vi). Típicamente, la reacción se lleva a cabo en THF o éter dietílico mediante el uso de LiAlH_4 a 0°C . El experto en la materia reconocerá que la preparación de aminas de fórmula **V** no se limita a los métodos descritos en la presente descripción y puede lograrse de manera conocida, en una variedad de formas.

El experto en la técnica reconocerá que los alcoholes de fórmula **VI** pueden prepararse de varias maneras. Por ejemplo, los alcoholes de fórmula **VII** pueden prepararse por reducción de compuestos que contienen carbonilo tales como aldehídos, ácidos carboxílicos o equivalentes de ácido carboxílico, tales como ésteres carboxílicos, de fórmula **IX** (Esquema B, etapa vii) con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio, LiAlH_4 , hidruro de diisobutil aluminio o LiBH_4 . Típicamente los alcoholes de fórmula **VII** se preparan por reducción de equivalentes de éster carboxílico de ácidos carboxílicos de fórmula **IX** mediante el uso de LiBH_4 en THF a temperatura ambiente. Un experto en la materia apreciará que un éster carboxílico equivalente de un ácido carboxílico de fórmula **IX** puede prepararse de varias formas conocidas.

Los compuestos de fórmula **IX** pueden prepararse a partir de un derivado activado/protegido adecuadamente de un aminoácido de fórmula **X** (Esquema B, etapa ix). Los expertos en la materia apreciarán que la conversión de un aminoácido de fórmula **X** a un compuesto de fórmula **IX** vía una estrategia sintética de protección/activación puede requerir múltiples etapas de reacción, y puede lograrse en una variedad de formas de manera conocida. Por ejemplo, los compuestos de fórmula **IX** puede prepararse mediante: conversión de un aminoácido de fórmula **X** a una amida activada tal como una trifluoroacetamida por reacción con anhídrido trifluoroacético, seguido de desprotonación con una base tal como hidruro de sodio, alquilación con un haluro de alquilo de fórmula CH_3Z , en donde Z es un grupo saliente tal como un haluro o un alcohol activado, por ejemplo yoduro de metilo, e hidrólisis con una base adecuada tal como hidróxido de sodio; protección bencílica por reacción de un aminoácido de fórmula **X** con un aldehído o equivalente de aldehído adecuado tal como benzaldehído, seguido de aminación reductora con un aldehído o equivalente de aldehído adecuado, tal como formaldehído o paraformaldehído, seguido de hidrogenación catalítica con un catalizador de metal de transición tal como

paladio bajo una atmósfera de hidrógeno; conversión de un aminoácido de fórmula **X** a un carbamato por reacción con un anhídrido o cloruro de ácido tal como con di-*c*-butil dicarbonato, seguido de reducción con un hidruro metálico como LiAlH₄.

5 Los aminoácidos naturales y no naturales de fórmula **X** y sus derivados están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para revisiones de la síntesis de aminoácidos, ver (a) C. Najera y J. M. Sansano, Chem. Rev., 2007, 107, 4584; (b) R. M. Williams y J. A. Hendrix, Chem. Rev., 1992, 92, 889; (c) R. O. Duthaler, Tetrahedron, 1994, 50, 1539.

10 Composiciones Farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes y elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

20 Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales mediante el uso de excipientes farmacéuticos convencionales bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes o conservantes.

25 Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para usar en la terapia de la enfermedad proliferativa es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano los síntomas de infección, para retrasar la progresión de la infección, o para reducir el riesgo de empeorar, en pacientes con síntomas de infección.

30 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente en dependencia del huésped tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

35 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

40 Al usar un compuesto de la invención para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee la vía parenteral. De este modo, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal se usará generalmente. El mismo modo, para la administración por inhalación se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. La administración oral puede adecuarse además, particularmente en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

45 Aplicaciones y Usos Terapéuticos

50 Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la actividad de la orexina-1. Como consecuencia, son agentes terapéuticos potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad del receptor de orexina-1.

55 De este modo, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para usar en la terapia.

60 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para usar en el tratamiento de las enfermedades o afecciones en las cuales está implicada la actividad de la orexina-1 (OX₁).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de las enfermedades o afecciones en las cuales está implicada la actividad de la orexina-1 (OX₁).

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la cual está implicada la actividad de la orexina-1 (OX₁), dicho método comprende administrar a un individuo que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción.

10

Los ejemplos de enfermedades o afecciones particulares que los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para tratar incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias que incluyen agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); adicción, que incluyen la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiáceos, cannabis o drogadicción), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o trastorno del juego; trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño por movimientos oculares rápidos); trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de conducta disruptiva); síndrome de la pierna inquieta; dolor (por ejemplo, dolor neuropático, que incluye dolor inducido por quimioterapia o migraña); osteoporosis y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o Alzheimer).

25

En particular, los compuestos de la invención (que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables) pueden usarse en el tratamiento de los síntomas positivos de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo (por ejemplo, voces o alucinaciones), trastornos cognitivos (tales como demencia y problemas de aprendizaje), trastornos de ansiedad (como trastorno de estrés postraumático o trastornos de pánico) o adicción.

30

La invención proporciona además un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente descripción para usar en el tratamiento de al menos un síntoma o afección asociado con el tratamiento de cualquiera de los siguientes: esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias que incluyen agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); adicción, que incluyen la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiáceos, cannabis o drogadicción), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o trastorno del juego; trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño por movimientos oculares rápidos); trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de conducta disruptiva); síndrome de la pierna inquieta; dolor (por ejemplo, dolor neuropático, que incluye dolor inducido por quimioterapia o migraña); osteoporosis y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o Alzheimer) que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente.

35

40

45

50 Dichos síntomas y afecciones incluyen, pero no se limitan a, la ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, un trastorno alimentario, un síntoma afectivo, un síntoma del estado de ánimo, un síntoma psicótico negativo y positivo comúnmente asociado con la psicosis y el trastorno neurodegenerativo.

50

Los ejemplos particulares adicionales de afecciones en las que la actividad de la orexina-1 (OX₁) está implicada incluyen excitación conductual, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, adicción al alcohol o drogas (por ejemplo, nicotina), trastornos de pánico (como ataques de pánico) y/o ansiedad).

55

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de este o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción para usar en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias que incluyen agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); adicción, que incluyen la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiáceos, cannabis

60

65

5 o drogadicción), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o trastorno del juego; trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño por movimientos oculares rápidos); trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de conducta disruptiva); síndrome de la pierna inquieta; dolor (por ejemplo, dolor neuropático, que incluye dolor inducido por quimioterapia o migraña); osteoporosis y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o Alzheimer).

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la excitación conductual, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, adicción al alcohol o las drogas (por ejemplo, nicotina), desórdenes de pánico (como ataques de pánico) y/o ansiedad).

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias que incluyen agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); adicción, que incluyen la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiáceos, cannabis o drogadicción), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o trastorno del juego; trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño por movimientos oculares rápidos); trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de conducta disruptiva); síndrome de la pierna inquieta; dolor (por ejemplo, dolor neuropático, incluido dolor inducido por quimioterapia o migraña); osteoporosis y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o Alzheimer).

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la excitación conductual, trastornos de la alimentación (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, adicción al alcohol o las drogas (por ejemplo, nicotina), trastornos de pánico (como ataques de pánico) y/o ansiedad).

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias que incluyen agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); adicción, que incluyen la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiáceos, cannabis o drogadicción), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o trastorno del juego; trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño por movimientos oculares rápidos); trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de conducta disruptiva); síndrome de la pierna inquieta; dolor (por ejemplo, dolor neuropático, que incluye dolor inducido por quimioterapia o migraña); osteoporosis y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o Alzheimer), dicho método comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar la excitación conductual, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, adicción al alcohol o drogas (por ejemplo, nicotina), pánico trastornos (tales como ataques de pánico) y/o ansiedad), dicho método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para usar en la producción de un efecto inhibitorio de la orexina-1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la producción de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibitorio de la orexina-1.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir un efecto inhibitorio de la orexina-1 *in vitro*, dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir un efecto inhibitorio de la orexina-1 *en vivo*, dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la orexina-1 (OX₁) *in vitro* y/o *in vivo*, dicho método que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

Vías de Administración

20 Los compuestos de la invención o la composición farmacéutica que comprenden el compuesto activo puede administrarse a un individuo mediante cualquier vía conveniente de administración, ya sea sistémica/periféricamente o tópicamente (es decir, al sitio de la acción deseada).

25 Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); transmucosal (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación mediante el uso, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Terapias de Combinación

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos como una monoterapia o pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La selección de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por supuesto, variará en dependencia de la enfermedad o afección a tratar y su gravedad.

40 Es común usar terapias combinadas para tratar ciertas afecciones médicas.

Por lo tanto, el tratamiento definido anteriormente puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

45 Tal tratamiento de conjunto/combinación puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

50 De acuerdo con un aspecto particular de la invención, se proporciona una combinación adecuada para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad del receptor de la orexina-1, que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y otro agente terapéutico.

55 De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación adecuada para usar en el tratamiento de la excitación conductual, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, alcohol o drogas (por ejemplo, adicción a la nicotina) y/o ansiedad), la combinación que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

60 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

65 En la presente descripción, donde se usa el término "combinación" debe entenderse que se refiere a una administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración separada. En un aspecto

adicional de la invención "combinación" se refiere a una administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en administrar el segundo componente no debe ser tal que pierda los efectos beneficiosos de la combinación.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 De acuerdo con un aspecto particular de la invención se proporciona una combinación adecuada para usar en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias que incluyen agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); adicción, que incluyen la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiáceos, cannabis o drogadicción), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o trastorno del juego; trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño por movimientos oculares rápidos); trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de conducta disruptiva); síndrome de la pierna inquieta; dolor (por ejemplo, dolor neuropático, incluido dolor inducido por quimioterapia o migraña); osteoporosis y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o Alzheimer), la combinación comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente terapéutico.

25 De acuerdo con un aspecto particular de la invención, se proporciona una combinación adecuada para usar en el tratamiento de la excitación conductual, trastornos alimentarios (por ejemplo, atracones, obesidad), afecciones psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, conductas de búsqueda de recompensas, alcohol o adicción a drogas (por ejemplo, nicotina), trastornos de pánico (tales como ataques de pánico) y/o ansiedad) que comprenden un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente terapéutico.

30 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden usarse como parte de una terapia de combinación con un compuesto de la presente invención (por ejemplo, como uno de dos o más agentes activos como parte de combinaciones dobles o triples) que incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

35 (i) antidepresivos tales como, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robaizotán, sertralina, sibutramina, tianeptina, tisonoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, vortioxetina y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de este.

40 (ii) antipsicóticos que incluyen, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, brexpiprazole, carbamazepina, cariprazina, clozapina, clorpromazina, desnazapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, iurasidona, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, feniblicipiperidina, pimozida, proclorperazina, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, clon suri, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziconapina, ziprasidina, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de este;

45 (iii) ansiolíticos que incluyen, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de este. Los ansiolíticos de ejemplo incluyen adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepate, clordiazepoxide, cyprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uidazepam y zolazepam; y sus equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de este;

50 (iv) anticonvulsivos que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrigina, evetiracetam y gabapentina, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

55 (v) terapias de Alzheimer que incluyen, por ejemplo, donepezil, gaintamina, memantina, rivastigmina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

60 (vi) Terapias de Parkinson que incluyen, por ejemplo, inhibidores de L-dopa, ropinirol, pramipexoe, monoamino oxidasa tipo B (MAO-B) como deprenilo, selegilina y rasagilina, inhibidores de catecol -O-metiltransferasa (COMT) como entacapona o tolcapona, inhibidores de adenosina A-2, inhibidores de la absorción de dopamina, antagonistas de NMDA,

agonistas de la nicotina y agonistas e inhibidores de la dopamina de la sintasa neuronal de óxido nítrico, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

5 (vii) terapias de migraña que incluyen, por ejemplo, aimotriptán, amantadina, toxina botulínica A, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, dihidroergotamina, eietriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, topiramato, zolmitriptán y zolmitriptán y los equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

10 (viii) terapias de accidente cerebrovascular que incluyen, por ejemplo, abciximab, activasa, citicolina, desmoteplasa y los equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

15 (ix) terapias de incontinencia urinaria que incluyen, por ejemplo, darafenacina, duloxetine, falvoxato, mirabegron, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina y tolterodina, y los equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

(x) terapias para el dolor neuropático que incluyen, por ejemplo, capsaicina, gabapentina, lidoderm y pregabalina, y los equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

20 (xi) terapias nociceptivas para el dolor como, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno y paracetamol, y los equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

25 (xii) terapias contra el insomnio que incluyen, por ejemplo, alobarbital, aionimida, amobarbital, benzocetamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvynol, eszopiclona, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxicina, iorediplon, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, acetamida, suvorexant, triclofos, secobarbital, zaleplon y zolpidem, zopiclona y los equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

30 (xiii) estabilizadores del estado de ánimo que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico y verapamilo, y los equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de estos;

35 (xiv) ligandos 5HT_{1B} tales como, por ejemplo, los compuestos descritos en las patentes números WO 99/05134 y WO 02/08212;

(xv) agonistas de mGluR₂;

40 (xvi) agonistas nicotínicos alfa 7 tales como, por ejemplo, compuestos descritos en las patentes números WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616, y WO 2004/019947;

(xvii) inhibidores del receptor de la quimiocina CCR1;

45 (xviii) agonistas opioides delta tales como, por ejemplo, compuestos descritos en las patentes números WO 97/23466 y WO 02/094794; y

(xviii) terapias de osteoporosis como, por ejemplo, bisfosfonatos, denosumab, raloxifeno, calcitonina, ranelato de estroncio, HRT, calcio y vitamina D.

50 (XVV) otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos adictivos tales como buprenorfina, naloxona, metirapona, naltrexona, nalmefeno, ketoconazol, mirtazapina, atomoxetina, gabapentina, muscimol, baclofeno, progabida, pregabalina, riluzol, vigabatrina, ácido valproico, tiagabina, lamotrigina, fenitoína, carbamazepina, topiramato, un barbitúrico, carisoprodol, hidrato de cloral, glutetimida, L-teanina, kava, metaqualona, esteroides neuroactivos, z-fármacos, propofol, scullcap, valeriana, gamma-butirolactona, ácido gamma-hidroxi-butírico, fenibut, deramciclano, hiperforina, gabaculina, fenelezina, valproato, vigabatrina, vigabatrina, bálsamo de limón (*Melissa officinalis*), GABA, L-glutamina, picamilon y tetanospasmina.

60 Tales terapias de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente descripción y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado tales como los descritos en la publicación referenciada.

EJEMPLOS

Síntesis de los compuestos

65

Procedimientos Generales:

Los métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes Ejemplos. Los materiales de partida se hacen de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente descripción, o están disponibles comercialmente. Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Cuando no se incluye la temperatura de reacción, la reacción se realizó a temperatura ambiente que típicamente es de 18-27 °C.

5 Cuando los compuestos descritos en la invención se caracterizan por ¹espectroscopía de H RMN, los espectros se registraron en instrumentos Bruker de 500 MHz, Bruker de 400 MHz o JEOL de 400 MHz. Cuando no se incluye la temperatura, los espectros se registraron a temperatura ambiente. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm).

10 Cuando los espectros de RMN son complejos debido a la presencia de isómeros interconvertidos, se informan integraciones parciales aproximadas de señales. Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singlete, b=amplio, t=triplete, q=cuarteto, m=multiplete, d=doblete.

15 Cuando los compuestos descritos en la invención se caracterizan por datos de LCMS, el tiempo de retención y el peso molecular se determinan mediante el uso de las condiciones enumeradas a continuación. En los casos en que los compuestos de la invención aparecen como estereoisómeros que se convierten lentamente, se informan múltiples tiempos de retención.

20 Método A: Agilent 1260 LC con detección MS (electrospray API). Columna: Condiciones de Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2,7 µm, 3,0 x 50 mm) Condiciones: Agua + ácido fórmico al 0,1 % [eluyente A]; MeCN [eluyente B]. Gradiente: 5 a 95 con 5 % de B durante 3,5 min.

25 Método B: Waters ZQ MS con Agilent 1100 HPLC a 210 - 420 nm (ESI). Columna: Phenomenex Gemini - NXC18 (3 µm, 2,0 x 50 mm). Condiciones: Bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10 [Eluyente A]; MeCN [Eluyente B]. Gradiente: 1 a 100 con 1 % de B durante 3,5 min.

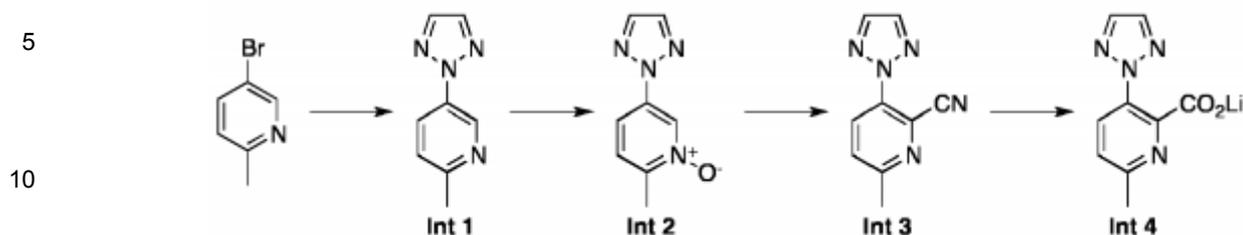
30 Método C: Waters ZQ MS con Agilent 1100 HPLC a 210 - 420 nm (ESI). Columna: Phenomenex Gemini - NXC18 (3 µm, 2,0 x 100 mm). Condiciones: Bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10 [Eluyente A]; MeCN [Eluyente B]. Gradiente: 5 a 100 con 5 % de B durante 7 min.

Abreviaturas:

35	DCE	Dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
40	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EtOAc	Acetato de etilo
	HATU	<i>N</i> -[(Dimetilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i>]piridin-1-ilmetileno]- <i>N</i> hexafluorofosfato de metilmetaminio <i>N</i> -óxido
	HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil- <i>O</i> -(1) <i>H</i> -benzotriazol-1-ilo)hexafluorofosfato de uranio
	HCl	Cloruro de hidrógeno
45	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	hr(s)	hora(s)
	IPA	Alcohol isopropílico
	LCMS	Cromatografía líquida espectrometría de masas
	LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
50	LiOH	Hidróxido de litio
	MeCN	Acetonitrilo
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	min(s)	minuto(s)
	NaBH(OAc) ₃	Triacetoxiborohidruro de sodio
55	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidinona
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	<i>t</i> BME	<i>tert</i> -Butil metil éter
60	THF	Tetrahidrofurano
	TFA	Ácido trifluoroacético

Preparación de sal de litio del ácido 6-metil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico (1:1) (Int 4, Esquema 1)

65

Esquema 1Preparación de 2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina (Int 1)

15

20

5-bromo-2-metilpiridina (124 g, 720 mmol), 1H-1,2,3-triazol (210 mL, 3600 mmol), Rac-trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (26,0 g, 183 mmol), polvo de cobre (46 g, 720 mmol) y carbonato de potasio (200 g, 720 mmol) se combinaron en NMP (250 mL). La mezcla se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 4 hrs. La mezcla se dejó enfriar hasta 50-90 °C y se diluyó con agua (600 mL). La mezcla se añadió después a una mezcla agitada de agua (1900 mL) y solución concentrada de amoníaco (124 mL). Se añadió tBME (600 mL) y la mezcla se agitó durante 0,5 hrs y después se filtró lavando con tBME (300 mL). El filtrado bifásico se separó. El acuoso se extrajo con tBME (2 x 500 mL) y los compuestos orgánicos combinados y utilizados directamente en la siguiente etapa.

LCMS (Método A): 1,67 min, 161 [M+H]⁺

Preparación de 2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina 1-óxido (Int 2)

30

35

A la solución **Int 1** tBME se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (≤77 %, 156 g, 670 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se calentó después a 45-50 °C. Se añadió trietilamina (4 mL) y la mezcla se agitó durante 15 mins. La mezcla se sometió después a un secado azeotrópico con adiciones de tBME. La mezcla se enfrió después a 10-20 °C y el producto sólido bruto se filtró, se lavó con tBME (300 mL) y se secó. El producto bruto se agitó en IPA (680 mL) y se calentó a reflujo para provocar la disolución. La mezcla se dejó enfriar después a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se enfrió después a aproximadamente 5 °C y se agitó durante 0,5 hrs. La mezcla se filtró, se lavó con IPA frío (95 mL) y tBME (160 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (62,5 g).

LCMS (Método A): 1,56 min, 177 [M+H]⁺

Preparación de 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolinonitrilo (Int 3)

40

45

Se añadió cianuro de trimetilsililo (56,3 g, 568 mmol) a **Int 2** (50,0 g, 284 mmol) en DCM (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hr y después se enfrió a 10 °C. Se añadió cloruro de benzoilo (59,8 g, 425 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió después en NaHCO₃ acuoso saturado (750 mL). Se añadió trietilamina (7,5 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto. Este material se agitó en hexano (504 mL) y acetato de etilo (56 mL) durante toda la noche. El producto se filtró, se lavó con hexano (100 mL) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido (48,7 g).

LCMS (Método A): 1,99 min, 186 [M+H]⁺

Preparación de sal de litio del ácido 6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)picolínico (1:1) (Int 4)

55

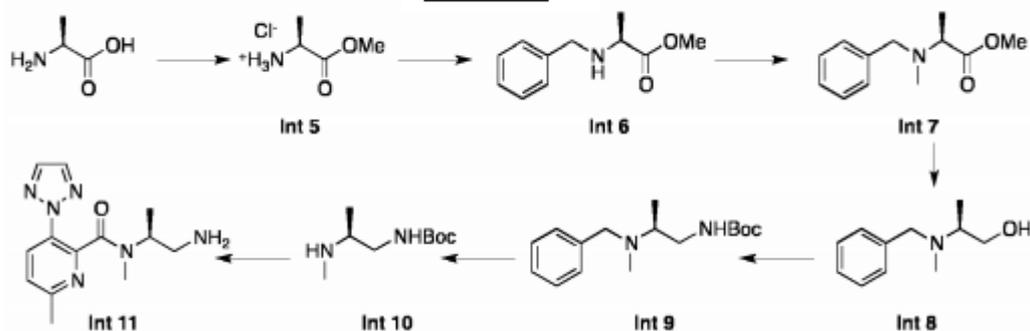
Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (16,5 g, 393 mmol) en agua (130 mL) a **Int 3** (66,1 g, 357 mmol) en IPA caliente (460 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla se sometió después a secado azeotrópico con adiciones de IPA. La suspensión resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El producto se filtró, lavando con IPA y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (67,8 g).

LCMS (Método A): 1,42 min, 205 [M+H]⁺

Preparación de N-[(2S)-1-aminopropan-2-ilo]-N6-dimetil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-carboxamida (Int 11, Esquema 2)

65

Esquema 2



Preparación de cloruro de (2S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-amonio (Int 5)

A una solución de L-alanina (5,0 g, 56 mmol) en metanol (60 mL) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió gota a gota cloruro de tionilo (6,1 mL, 84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó *al vacío*. El residuo sólido se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,7 g). El producto bruto se usó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_4 -MeOH) δ 4,11 (q, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,54 (d, 3H).

Preparación de metil (2S)-2-(bencilamino)-3-metilbutanoato (Int 6)

Una mezcla de benzaldehído (2,9 mL, 28 mmol), **Int 5** (5,9 g, 42 mmol), tamices moleculares (5 g), y trietilamina (6,0 mL, 42 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 6 hrs. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12 g, 56 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL), se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,2 g). El producto bruto se usó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

LCMS (Método B): 1,33 min, 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,30 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 1,32 (d, 3H).

Preparación de metil (2S)-2-[bencil (metil)amino]propanoato (Int 7)

A una solución de **Int 6** (1,5 g, 6,8 mmol) en DCE (35 mL) se añadieron tamices moleculares (1 g), una solución acuosa de formaldehído (37 %; 1,0 mL, 14 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,0 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La solución se decantó y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,3 g). El producto bruto se usó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

LCMS (Método B): 1,53 min, 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,48 (q, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (d, 3H).

Preparación de (2S)-2-[bencil (metil)amino]propan-1-ol (Int 8)

A una solución enfriada con hielo de **Int 7** (1,3 g, 5,9 mmol) en THF anhidro (12 mL) se añadió gota a gota LiAlH_4 (Solución 1 M en THF; 12 mL, 12 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 hrs. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se inactivó mediante la adición secuencial de agua (0,45 mL) seguido de NaOH acuoso 2 M (0,45 mL) y agua (1,5 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,0 g). El producto bruto se usó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

LCMS (Método B): 1,37 min, 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,28 (m, 4H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 2,98 (dt, 1H), 2,15 (s, 3H), 0,93 (d, 3H).

Preparación de *tert*-butil N-[(2S)-2-[bencil(metil)amino]propil]carbamato (Int 9)

Una mezcla de **Int 8** (0,61 g, 3,1 mmol), etil 2-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino-2-oxoacetato (630 μL , 3,1 mmol) y trifetilfosfina (0,88 g, 3,4 mmol) en THF anhidro (20 mL) se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con DEAD (0,48 mL, 3,1 mmol) por adición gota

a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se vertió en salmuera/agua (1:1, 20 mL) y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El residuo se disolvió en THF (10 mL), se añadieron LiOH (0,32 g, 13 mmol) y agua (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. El solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en Biotage Isolera Four™ (columna de 25 g, EtOAc del 0 al 100 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,57 g).

LCMS (Método B): 1,88 min, 279 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,97 (d, 3H).

Preparación de *terc*-butil *N*-[(2*S*)-2-(metilamino)propil]carbamato (Int 10)

Una solución de **Int 9** (0,57 g, 1,6 mmol) en metanol (40 mL) se pasó dos veces sobre un cartucho de catalizador de Pearlman en el sistema H-Cube® (velocidad de flujo de 1 mL/min, a 20 bar de presión de hidrógeno, a temperatura ambiente). La mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,4 g). El producto bruto se usó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,72 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (d, 3H).

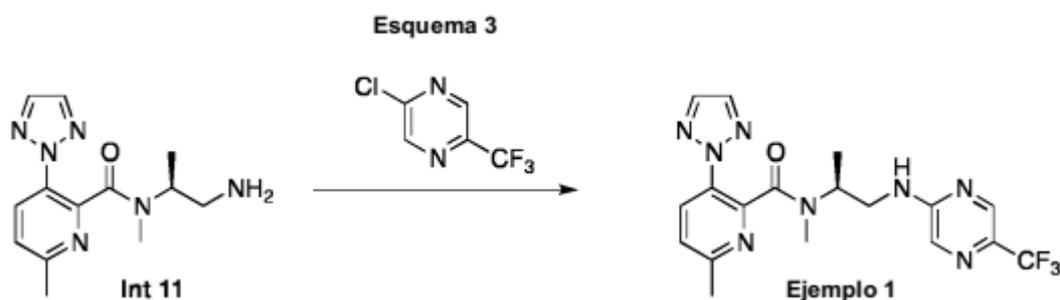
Preparación de *N*-[(2*S*)-1-aminopropan-2-ilo]-*N*6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (Int 11)

A una solución de **Int 10** (0,40 g, 1,6 mmol), **Int 4** (0,39 g, 1,9 mmol) y DIPEA (0,83 mL, 4,8 mmol) en DMF anhidro (7 mL) se añadió HATU (0,73 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron *al vacío*. El intermedio bruto se purificó por cromatografía en Biotage Isolera Four™ (columna de 25 g, EtOAc del 0 a 100 % en heptano). El intermedio resultante se disolvió en HCl (4 M en dioxano; 10 mL, 40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El solvente se eliminó *al vacío*. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un vidrio amarillo (0,37 g). El producto bruto se usó sin purificación adicional en las reacciones posteriores.

LCMS (Método B): 1,19 min, 275 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8,24 (dd, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,69 (s, 6H), 2,65 (s, 1H), 2,56 (d, 3H).

Preparación de *N*6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 1, Esquema 3)



A una solución agitada de **Int 11** (0,58 g, 2,1 mmol) en THF (2 mL) se añadió DIPEA (1,0 mL, 5,8 mmol) seguido de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,39 g, 2,1 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 4 hrs. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 hrs adicionales con agitación y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge C18 (10 μm, 30 x 100 mm). Condiciones: Agua + hidróxido de amonio al 0,2 % [Eluyente A]; MeCN + hidróxido de amonio al 0,2 % [Eluyente B]. Gradiente: de 10 a 95 % de B) y después se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,32 g)

LCMS (Método C): Dos picos a 4,20 y 4,39 min, 421 [M + H]⁺

¹H NMR (500 MHz, d₄-MeOH) δ 8,38 (d, 0,15 H), 8,34 (bs, 0,15 H), 8,24 (d, 0,85 H), 8,03 (bs, 0,85 H), 7,99 (s, 0,30 H), 7,97 (s, 1,70 H), 7,85 (bs, 1,00 H), 7,57 (d, 0,15 H), 7,41 (d, 0,85 H), 4,98 (m, 0,15 H), 4,06 (bm, 0,85 H), 3,50 (d, 0,15 H), 3,47 (d, 0,85 H), 3,42 (d, 0,85 H), 3,39 (d, 0,15 H), 3,05 (s, 2,55 H), 2,83 (s, 0,45 H), 2,65 (s, 0,45 H), 2,45 (bs, 2,55 H), 1,38 (d, 0,45 H), 1,07 (bs, 2,55 H).

5

Preparación de *N*,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro metil)pirimidina-2-ilo]amino]propan-2-ilo]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 2, Esquema 4)

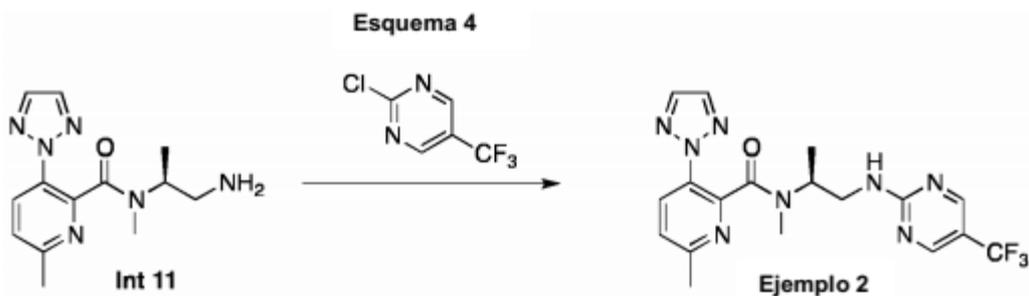
10

15

20

25

30



A una suspensión agitada de **Int 11** (0,72 g, 2,5 mmol) en THF (10 mL) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (0,69 g, 3,8 mmol) seguido de DIPEA (860 µL, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente y después a 30 °C durante 3 hrs adicionales y después se concentró *al vacío*. El producto bruto se disolvió en DMSO (9 mL) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Sunfire C18 (10 µm, 30 x 100 mm). Condiciones: agua + ácido fórmico al 0,1 % [Eluyente A]; MeCN + ácido fórmico al 0,1 % [Eluyente B]. Gradiente: 10 a 95 % de B). El producto se liofilizó en agua (10 mL) y acetonitrilo (2 mL) para dar el producto del título como un sólido blanco (0,51 g). Se añadió EtOAc (2 mL) al sólido y se calentó a 80 °C con agitación. Se añadieron heptanos (6 mL) lentamente a esta solución de reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante 2 hrs. El sólido blanco se filtró y se lavó con una solución al 20 % de EtOAc en heptano (2 mL) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,42 g).

LCMS (Método C): Dos picos a 3,07 y 3,18 min, 421 [M + H] +

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (bd, 0,60 H), 8,46 (s, 1,40 H), 8,26 (d, 0,30 H), 8,17 (d, 0,70 H), 8,07 (s, 1,00 H), 7,93 (bs, 1,40 H), 7,87 (bs, 0,60 H), 7,32 (d, 0,70 H), 7,30 (d, 0,30 H), 5,11 (bm, 0,30 H), 4,13 (m, 0,70 H), 3,82 (m, 0,30 H), 3,64 (m, 0,70 H), 3,54 (m, 0,30 H), 3,29 (dt, 0,70 H), 2,98 (s, 2,10 H), 2,80 (s, 0,90 H), 2,66 (s, 2,10 H), 2,61 (s, 0,90 H), 1,36 (m, 3,00 H).

35

Métodos alternativos para la preparación del Ejemplo 1

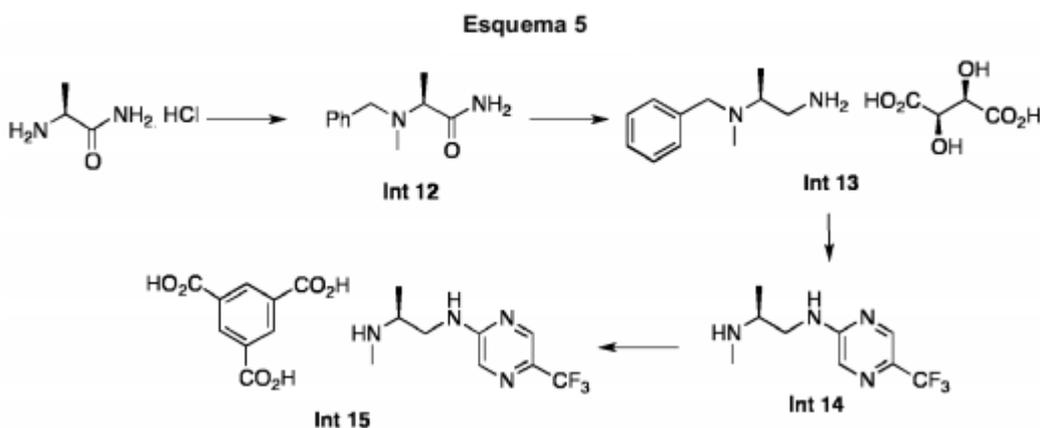
40

Preparación de la sal de ácido (2*S*)-*N*²-metil-*N*¹-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)propano-1,2-diamina 1,3,5-benzenotricarboxílico (Int 15, Esquema 5)

45

50

55



60

Preparación de (2*S*)-2-(bencil(metil)amino)propanamida (Int 12)

A una suspensión agitada de clorhidrato de (S)-2-aminopropanamida (1000 g, 8028 mmol) en etanol (7000 mL) se añadió hidróxido de sodio (321 g, 8028 mmol) seguido de agua (2000 mL) y benzaldehído (854 mL, 8429 mmol). Se añadió paladio al 5 % sobre carbono (J-M Tipo 58, 150 g) como una suspensión en etanol (500 mL) y se lavó con etanol adicional (500 mL). La mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 3-3,5 bares durante 24 hrs. Se añadió paraformaldehído (603 g, 2014 mmol) seguido de paladio al 5 % sobre carbono (J-M Tipo 58, 50 g) y la

65

mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 3-3,5 bar durante 17 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con etanol (2 x 2000 mL). El filtrado se concentró hasta un volumen aproximado de 2000 mL y la solución concentrada se repartió entre agua (20 000 mL) y *t*BME (20 000 mL). La fase orgánica se recogió y la acuosa se extrajo con más *t*BME (10 000 mL). Los compuestos orgánicos se combinaron, se concentraron a un volumen de aproximadamente 3000 mL y se trataron con heptano (12 000 mL). La mezcla se calentó a 70 °C y *t*BME (2000 mL) se añadió en porciones hasta que la solución se volvió transparente. La solución se enfrió y se dejó reposar a 0-5 °C durante 20 hrs. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano frío (5000 mL) para proporcionar el compuesto del título (835 g).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,35 - 7,31 (m, 4H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,24 (q, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,27 (d, 3H).

Preparación de sal del ácido (2S)-*N*²-bencil-*N*²-metilpropano-1,2-diamina D-tartárico (Int 13)

A una solución agitada de **Int 12** (800 g, 4161 mmol) en THF anhidro (6400 mL) bajo nitrógeno a 0 °C, se añadió LiAlH₄ (1 M en THF; 6242 mL, 6242 mmol) manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 15 °C durante la adición. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se agitó durante 24 hrs antes de enfriarse a 0 °C. Se añadió agua (224 mL), seguido de una solución al 15 % de hidróxido de sodio en agua (224 mL) y después agua (672 mL) con precaución, manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 15 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió *t*BME (2000 mL) y, después de agitar durante 1 hr, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita lavando con THF (2x1600 mL). El filtrado se concentró a un volumen de aproximadamente 2400 mL y después se añadió THF (13 600 mL). La mezcla se calentó a 55 °C y se añadió una solución de ácido D-tartárico (625 g, 4100 mmol) en metanol (2000 mL). La suspensión resultante se agitó a 60-65 °C durante 3 hrs, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante otras 10 hrs. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con THF (2 x 6400 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1068 g).

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7,39 (d, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,60 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,90 - 2,85 (m, 1H), 2,78 - 2,75 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 0,95 (d, 3H).

Preparación de (2S)-*N*²-metil-*N*¹-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)propano-1,2-diamina (Int 14)

A una mezcla agitada de *t*BME (6000 mL) y agua (7000 mL) que contenía carbonato de potasio (1326 g, 9593 mmol) se añadió **Int 13** (1050 g, 3198 mmol) y agua (1400 mL) seguido de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (584 g, 3198 mmol) y *t*BME (2400 mL). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó vigorosamente durante 24 hrs después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (4200 mL). Se añadió etanol (3000 mL) a los compuestos orgánicos y la solución se concentró a un volumen de aproximadamente 3000 mL. Este proceso se repitió dos veces más con etanol (2100 mL y 5200 mL) y la solución concentrada resultante se trató con paladio al 10 % sobre carbono (JM Tipo 487, 260 g) como una suspensión en etanol (1000 mL) que se lavó con etanol adicional (6500 mL). La mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 3-3,5 bar y a una temperatura de 40 °C durante 16 hrs. La solución se enfrió después a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita lavando con etanol (2100 mL) y el filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un aceite (684 g).

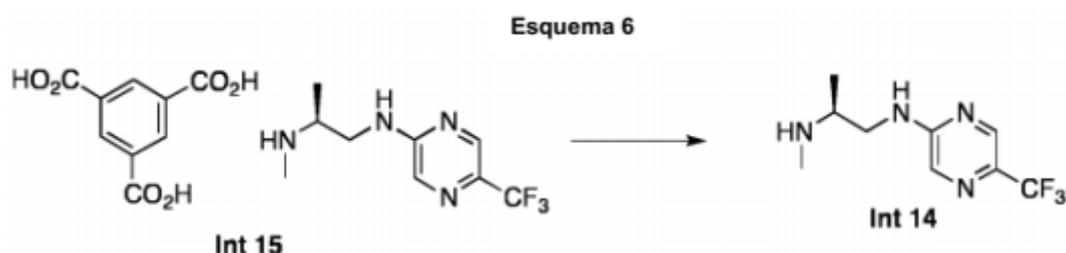
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

Preparación de sal de ácido (2S)-*N*²-metil-*N*¹-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)propano-1,2-diamina 1,3,5-benzenotricarboxílico (Int 15)

A una solución agitada de ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (71 g, 342 mmol) en etanol (1600 mL) a 50 °C se le añadió una solución de **Int 14** (80 g, 342 mmol) en etanol (800 mL). La solución resultante se calentó a 65-70 °C y después se agitó a esta temperatura durante 3 hrs y a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla se concentró a un volumen de aproximadamente 800 mL, *t*BME (2000 mL) se añadió y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 16 hrs. El sólido se recogió por filtración, se lavó con *t*BME (2x800 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (123 g).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).

Preparación de (2S)-*N*²-metil-*N*¹-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)propano-1,2-diamina (Int 14, Esquema 6)



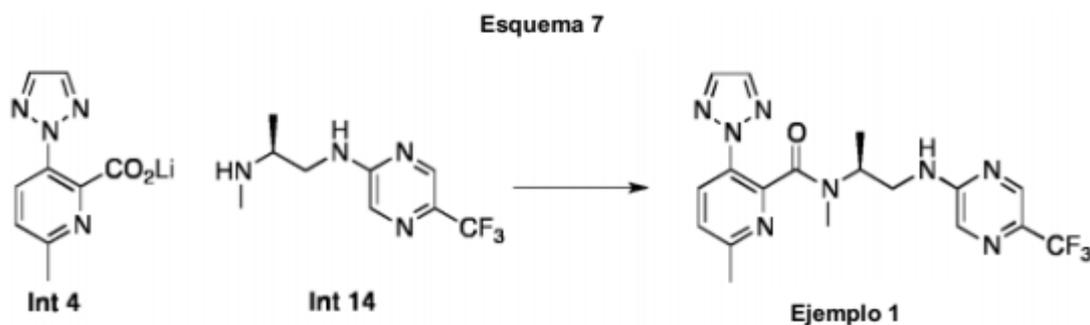
A una suspensión agitada blanca de **Int 15** (10,6 g, 23,8 mmol) en EtOAc (50 mL) se añadió una solución de carbonato de potasio (9,9 g, 71 mmol) en agua (75 mL). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 hrs. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un aceite (4,69 g).

Preparación de 2-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina (**Int 1**, Esquema 1)

El **Int 1** puede prepararse mediante el uso del método descrito en el Esquema 1 pero con 0,5 equivalentes de polvo de cobre.

El **Int 1** puede prepararse mediante el uso del método descrito en el Esquema 1 pero con 2 equivalentes de carbonato de potasio.

Preparación de N6-dimetil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(2S)-1-[[5-(trifluoro metil)pirazin-2-il] amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 1, Esquema 7)



A una suspensión agitada de **Int 4** (420 g, 1999 mmol) en EtOAc (4200 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de tionilo (438 mL, 5997 mmol) durante 5 mins.

La temperatura de la reacción se aumentó a 65 °C y la mezcla se agitó durante 3 hrs a esta temperatura. Se añadió cloruro de tionilo adicional (73 mL, 999 mmol) y la agitación continuó durante 1 hr. Se añadió más cloruro de tionilo (73 mL, 1000 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 16 hrs. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, se añadió EtOAc (4200 mL) y se repitió el proceso. El residuo se trató con EtOAc (8000 mL) y se enfrió a 0-5 °C bajo nitrógeno. Una solución de trietilamina (557 mL, 3998 mmol) en EtOAc (800 mL) se añadió gota a gota seguido de la adición en porciones de una solución de **Int 14** (468 g, 1999 mmol) en EtOAc (3200 mL) manteniendo la temperatura de reacción a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 hrs. Se añadió agua (6300 mL) y la mezcla bifásica se filtró a través de una almohadilla de celita. La fase orgánica se recogió, lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (6300 mL) y agua (3000 mL). Se añadió carbón vegetal (43 g) a los extractos orgánicos y la suspensión negra resultante se agitó durante 24 horas a 50 °C. El carbón vegetal se eliminó por filtración a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró hasta un volumen aproximado de 2100 mL. La solución concentrada se trató con EtOAc (2100 mL), agua (1100 mL) y heptano (11 000 mL) y la suspensión resultante se calentó a 70 °C. Se añadió más EtOAc (1600 mL) hasta que se logró la disolución completa. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 hrs. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó dos veces con heptano (4200 mL), y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (480 g).

Ensayos biológicos

El antagonismo contra los receptores de la orexina se ha medido para cada compuesto del ejemplo mediante el uso de al menos uno de los siguientes procedimientos. El antagonismo se informa como un pIC₅₀, donde pIC₅₀ = -log₁₀(IC₅₀) y donde IC₅₀ es la concentración del compuesto del ejemplo necesaria para inhibir el 50 % de la respuesta agonista. Estos valores pueden fluctuar en dependencia del rendimiento diario del ensayo celular. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la técnica. Todos los valores informados son el resultado de al menos cuatro experimentos replicados. Los valores de Ox2 solo se informan a partir de las curvas de respuesta a la dosis para las cuales la concentración máxima es de al menos 10 µM.

Ensayo FLIPR Antagonista de Ox1 y Ox2:

Los compuestos de prueba se preparan como soluciones madre de 20 mM en DMSO, luego se diluyeron en serie en concentraciones de medio log con DMSO seguido de dilución con tampón de ensayo (HBSS Gibco, 14065-049) que contiene HEPES 20 mM (Gibco, 15630-56), probenecid 2,5 mM ; 0,1 % (p/v) de pluronic F127 (Sigma, P2443) y ajustado a pH 7,4) a una concentración de ensayo final superior de 1 µM o 10 µM, en dependencia de la potencia en un receptor de OX humano dado.

Las células CHO que expresan el receptor OX humano₁ u OX humano₂ se siembran en placas CellBIND de 384 pocillos de fondo transparente y negro con una densidad de siembra de 10 000 células/75 µL de medio de crecimiento. Las placas sembradas se incuban a 37 °C en aire suplementado con CO₂ al 5 % durante toda la noche.

5 Al día siguiente, se retiran los medios y se reemplazan con 30 µL/pocillo de tampón de carga celular (un vial de Calcium 5 se solubiliza en 20 mL de tampón de ensayo) y las células se incuban durante 1 hr a 37 °C. Los compuestos de prueba diluidos en serie (10 µL/pocillo) se agregan a la placa celular mediante el FLIPR Tetra y el instrumento controla la adición durante 5 min. Después se retira la placa celular y se incuban durante 25 min adicionales en una incubadora humidificada a 37 °C antes de volver a colocarla en el FLIPR Tetra. Finalmente, el FLIPR Tetra dispensa 10 µL de la orexina A en
10 tampón de ensayo + 0,1 % (p/v) de albúmina de suero bovino a una CE₇₅ concentración determinada para cada receptor el día del ensayo. La fluorescencia se mide a longitudes de onda de excitación y emisión de 485 nm y 525 nm, respectivamente, y los datos se analizan mediante el uso del GraphPad Prism para el valor EC₇₅ de la orexina A y A plus para determinar un valor pIC₅₀ para cada compuesto de prueba. Los criterios de QC establecidos (valor z' y potencia de los compuestos de referencia farmacológicos) se aplican para declarar una placa como fallida o aprobada para la carga
15 de la base de datos.

Todos los valores informados son el resultado de al menos cuatro réplicas.

20 Los valores de Ox2 solo se informan a partir de las curvas de respuesta a la dosis para las cuales la concentración máxima es de al menos 10 µM.

Ensayo de unión del radioligando al receptor de la orexina 1

25 Las membranas celulares se prepararon a partir del receptor de OX₁ humano que expresa la línea celular CHO. Los sedimentos celulares cosechados se homogenizaron en tampón helado (TrisHCl 15 mM (pH 7,5), MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, cóctel inhibidor de la proteasa Sigma) y centrifugaron a 41 000 g durante 20 min a 4 °C. Después de desechar los sobrenadantes, los sedimentos se resuspendieron en el tampón mencionado anteriormente seguido de homogenización y otra centrifugación. Los sedimentos obtenidos se resuspendieron en tampón helado que contenía TrisHCl 75 mM (pH 7,5), MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM y un cóctel inhibidor de proteasa
30 (Sigma). Después de la cuantificación de proteínas con el estuche de ensayo de proteínas Pierce, mediante el uso de BSA como estándar, los homogenizados de membrana se alicuotaron y se congelaron a 80 °C hasta su uso posterior.

35 Los niveles de expresión del receptor de Ox1 (Bmax) se determinaron mediante la unión de saturación y el Kd del radioligando [³H] SB674042 se determinó por cinéticas de asociación y disociación. Los datos se elaboraron con Graph Pad Prism mediante el uso del análisis de unión de radioligando. La unión en estado estacionario se alcanzó después de 90 min de incubación a temperatura ambiente.

40 En experimentos de unión competitiva, se incubó 1 nM de [3H]-SB674042 a temperatura ambiente durante 90 min con 1,5 µg de proteína de membrana y concentraciones crecientes de compuestos de desplazamiento en el tampón de unión (HEPES 25 mM pH 7,3, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,1 % (p/v) BSA y ácido plurónico al 0,02 % (p/v) en un volumen de ensayo total de 200 µL. Las reacciones se detuvieron por filtración rápida en filtros GF/B que se han empapado previamente con 0,5 % de PEI. Después del secado del filtro, se añaden 30 µL/pocillo de Microscint 0 y se mide la radiactividad en un contador Microbeta (Perkin-Elmer). Los datos se elaboraron mediante el uso de Graph Pad Prism. La
45 concentración inhibitoria del 50 % (IC₅₀) obtenida en experimentos de unión competitiva, mediante el uso de la regresión no lineal ajustada al análisis del modelo de un sitio, se convirtió a Ki mediante la ecuación de Cheng-Prusoff, $K_i = IC_{50} / [1 + ([L]/K_d)]$, donde [L] es la concentración de ligando y Kd la constante de disociación de equilibrio (Cheng y Prusoff, 1973).

Ensayo de unión del radioligando al receptor de la orexina 2:

50 Las membranas celulares se prepararon a partir de la línea celular CHO que expresa el receptor de Ox2 humano. Los sedimentos celulares cosechados se homogeneizaron en tampón helado (TrisHCl 15 mM (pH 7,4), MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, cóctel inhibidor de la proteasa Sigma FAST TM) y centrifugó a 45 000 rpm durante 30 min a 4 °C. Después de desechar los sobrenadantes, los sedimentos se resuspendieron en el tampón mencionado anteriormente seguido de homogenización y otra centrifugación. Los sedimentos obtenidos se resuspendieron en tampón helado que contenía TrisHCl 75 mM (pH 7,5), MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM y un cóctel inhibidor de la proteasa Sigma FAST TM. Después de la cuantificación de proteínas con el estuche de ensayo de proteínas Pierce, mediante el uso de BSA como estándar, los homogenizados de membrana se alicuotaron y se congelaron a 80 °C hasta
55 su uso posterior.

60 Los niveles de expresión del receptor de Ox2 (Bmax) se determinaron por la unión de saturación y el Kd del radioligando [³H]EMPA se determinó por cinéticas de asociación y disociación. Los datos se elaboraron con Graph Pad Prism mediante el uso del análisis de unión de radioligando. La unión en estado estacionario se alcanzó después de 60 min de incubación a temperatura ambiente.

65

En experimentos de unión competitiva, se incubó 2 nM de [3H]-EMPA a temperatura ambiente durante 60 min con 4 µg de proteína de membrana y concentraciones crecientes de compuestos de desplazamiento en tampón de unión (HEPES 25 mM pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,5 % (p/v) BSA y ácido plurónico al 0,05 % (p/v) en un volumen de ensayo total de 200 µL. Las reacciones se detuvieron por filtración rápida en filtros GF/B que se han empapado previamente con 0,5 % de PEI. Después del secado del filtro, se añaden 30 µL/pocillo de Microscint 0 y se mide la radiactividad en un contador Microbeta (Perkin-Elmer). Los datos se elaboraron mediante el uso de Graph Pad Prism. La concentración inhibitoria del 50 % (IC₅₀) obtenida en experimentos de unión competitiva, mediante el uso de la regresión no lineal ajustada al análisis del modelo de un sitio, se convirtió a K_i mediante la ecuación de Cheng-Prusoff, $K_i = IC_{50} / [1 + ([L] / K_d)]$, donde [L] es la concentración de ligando y K_d la constante de disociación de equilibrio (Cheng y Prusoff, 1973).

	Ejemplo 1	Ejemplo 2
hOX1 pIC ₅₀	9,1	8,9
hOX2 pIC ₅₀	6,0	5,7
hOX1 pK _i	9,0	8,8
hOX2 pK _i	6,6	6,1

Cinéticas de la unión competitiva (Análisis de Motulski y Mahan):

La caracterización de Motulsky y Mahan de los ejemplos se realizó como se describió por Faedo y otros, European Journal of Pharmacology 692 (2012), págs. 1-9 con las siguientes modificaciones:

El experimento de unión de asociación se inició mediante la adición de membranas que expresan el receptor de la orexina 1 humano en diferentes momentos al tampón de incubación que contiene 1 nM de [3H]SB674042. Se determinó la unión no específica en presencia de 10 µM de SB674042. La asociación del radioligando con el receptor de la orexina se realizó como se describe para el experimento de cinéticas en presencia de los compuestos de prueba competitivos. Los compuestos de prueba competitivos se analizaron a tres concentraciones correspondientes a 3, 10 y 30 veces del K_i determinado. Para los estudios de unión cinética del receptor de la orexina 2 humano, el método descrito para el receptor de la orexina 1 se usó con modificaciones de que las membranas que expresan el receptor de la orexina 2 humano se incubaron en un tampón que contenía 1 nM de [3H]EMPA y se determinó la unión no específica en la presencia de ACT-078573 10 µM.

Resultados del receptor de la Orexina 1

	pK _i (M&M)	K _{encendido} (M ⁻¹ min ⁻¹)	K _{apagado} (min ⁻¹)	T _{1/2} (min)	tR (min)
Ejemplo 1 ^a	9,5	7,82E+06	0,003	248	357
Ejemplo 1 ^b	9,1	8,77E+06	0,007	104	150
Ejemplo 1 ^c	9,3	8,39E+06	0,005	170	245
Ejemplo 2 ^a	8,6	4,52E+06	0,010	67	96
Ejemplo 2 ^d	8,6	4,68E+06	0,011	60	87
Ejemplo 2 ^e	8,6	4,57E+06	0,011	65	93

^a Media obtenida a partir de los resultados iniciales mediante el uso del compuesto del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 (n=2)

^b Media obtenida a partir de otros resultados de prueba obtenidos mediante el uso del compuesto del Ejemplo 1 (n=3)

^c Media de todos los resultados obtenidos mediante el uso del compuesto del Ejemplo 1 (n=5)

^d Resultado de la prueba adicional obtenido mediante el uso del compuesto del Ejemplo 2 (n=1)

^e Media de todos los resultados obtenidos mediante el uso del compuesto del Ejemplo 2 (n=3)

Resultados del receptor de la Orexina 2:

	pK _i (M&M)	K _{encendido} (M ⁻¹ min ⁻¹)	K _{apagado} (min ⁻¹)	T _{1/2} (min)	tR (min)
Ejemplo 1	6,5	6,46E+05	0,211	4,1	5,9
Ejemplo 2	5,8	1,10E+05	0,179	4,3	6,2

Los resultados para los estudios del Receptor de la Orexina-2 son la media de los resultados de 3 estudios (n=3) para ambos compuestos del Ejemplo.

Referencias:

- 5
1. De Lecea, L. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 322-327. doi:10.1073/pnas.95.1.322
- 10
2. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., y otros. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491897>
- 15
3. Lee, J.-H., Bang, E., Chae, K.-J., Kim, J.-Y., Lee, D. W., & Lee, W. (1999). Solution structure of a new hypothalamic neuropeptide, human hypocretin-2/orexin-B. *European Journal of Biochemistry*, 266(3), 831-839. doi:10.1046/j.1432-1327.1999.00911.x
- 20
4. Peyron, C., Tighe, D. K., Van den Pol, A. N., De Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., & Kilduff, T. S. (1998). Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J. Neurosci.*, 18(23), 9996-10015. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/18/23/9996.long>
- 25
5. Van den Pol, A. N., Gao, X.-B., Obrietan, K., Kilduff, T. S., & Belousov, A. B. (1998). Presynaptic and Postsynaptic Actions and Modulation of Neuroendocrine Neurons by a New Hypothalamic Peptide, Hypocretin/Orexin. *J. Neurosci.*, 18(19), 7962-7971. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/18/19/7962.long>
- 30
6. Boss, C., Brisbare-Roch, C., & Jenck, F. (2009). Biomedical application of orexin/hypocretin receptor ligands in neuroscience. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(4), 891-903. doi:10.1021/jm801296d
- 35
7. Brisbare-Roch, C., Dingemans, J., Koberstein, R., Hoeber, P., Aissaoui, H., Flores, S., Mueller, C., y otros. (2007). Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature Medicine*, 13(2), 150-5. doi:10.1038/nm1544
- 40
8. Urbańska, A., Sokolowska, P., Woldan-Tambor, A., Biegańska, K., Brix, B., Jöhren, O., Namiecińska, M., y otros. (2012). Orexins/hypocretins acting at Gi protein-coupled OX 2 receptors inhibit cyclic AMP synthesis in the primary neuronal cultures. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 46(1), 10-7. doi:10.1007/s12031-011-9526-2
- 45
9. Matsuki, T., & Sakurai, T. (2008). Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 46, 27-55. doi:10.1007/400_2007_047
- 50
10. Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J. A., y otros. (1999). Narcolepsy in orexin Knockout Mice. *Molecular Genetics of Sleep Regulation. Cell*, 98(4), 437-451. doi:10.1016/S0092-8674(00)81973-X
- 55
11. Mieda, M. (2002). Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(3), 339-345. doi:10.1016/S0959-4388(02)00331-8
- 60
12. Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., y otros. (1999). The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*, 98(3), 365-376. doi:10.1016/S0092-8674(00)81965-0
13. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Nevsimalova, S., Lammers, G. J., Vankova, J., Okun, M., y otros. (2001). Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Annals of Neurology*, 50(3), 381-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558795>
14. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., y otros. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6(9), 991-7. doi:10.1038/79690
15. Gatfield, J., Brisbare-Roch, C., Jenck, F., & Boss, C. (2010). Orexin receptor antagonists: a new concept in CNS disorders? *ChemMedChem*, 5(8), 1197-214. doi:10.1002/cmdc.201000132
16. Herring, W. J., Snyder, E., Budd, K., Hutzelmann, J., Snively, D., Liu, K., Lines, C., y otros. (2012). Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*, 79(23), 2265-74. doi:10.1212/WNL.0b013e31827688ee

17. Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., Tokita, S., Williams, S. C., Kisanuki, Y. Y., Marcus, J. N., y otros. (2003). Distinct Narcolepsy Syndromes in Orexin Receptor-2 and Orexin Null Mice. *Neuron*, 38(5), 715-730. doi:10.1016/S0896-6273(03)00330-1
- 5 18. Hoeber, P., Dorffner, G., Beneš, H., Penzel, T., Danker-Hopfe, H., Barbanj, M. J., Pillar, G., y otros. (2012). Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(6), 975-85. doi:10.1038/clpt.2011.370
- 10 19. Bernardis, L. L., & Bellingier, L. L. (1993). The lateral hypothalamic area revisited: Neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 17(2), 141-193. doi:10.1016/S0149-7634(05)80149-6
- 15 20. Haynes, A. C., Jackson, B., Overend, P., Buckingham, R. E., Wilson, S., Tadayyon, M., & Arch, J. R. (1999). Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides*, 20(9), 1099-1105. doi:10.1016/S0196-9781(99)00105-9
- 20 21. Yamada, H., Okumura, T., Motomura, W., Kobayashi, Y., & Kohgo, Y. (2000). Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 267(2), 527-31. doi:10.1006/bbrc.1999.1998
- 25 22. Rodgers, R. J., Halford, J. C. G., Nunes de Souza, R. L., Canto de Souza, A. L., Piper, D. C., Arch, J. R. S., Upton, N., y otros. (2001). SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *European Journal of Neuroscience*, 13(7), 1444-1452. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01518.x
- 30 23. Piccoli, L., Vittoria, M., Di, M., Cifani, C., Costantini, V. J. A., Massagrande, M., Montanari, D., y otros. (2012). Role of Orexin-1 Receptor Mechanisms on Compulsive Food Consumption in a Model of Binge Eating in Female Rats. *Neuropsychopharmacology*, 37(9), 1999-2011. doi:10.1038/npp.2012.48
- 35 24. Lopez, M., Seoane, L., Garcia, M. C., Lago, F., Casanueva, F. F., Señarís, R., & Diéguez, C. (2000). Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 269(1), 41-5. doi:10.1006/bbrc.2000.2245
- 40 25. Pizza, F., Magnani, M., Indrio, C., & Plazzi, G. (2013). The Hypocretin System and Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(2), 433. doi:10.1007/s11920-013-0433-9
- 45 26. Von der Goltz, C., Koopmann, A., Dinter, C., Richter, A., Grosshans, M., Fink, T., ... Kiefer, F. (2011). Involvement of orexin in the regulation of stress, depression and reward in alcohol dependence. *Hormones and Behavior*, 60(5), 644-50. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.08.017
- 50 27. Johnson, P. L., Truitt, W., Fitz, S. D., Minick, P. E., Dietrich, A., Sanghani, S., Shekhar, A. (2009). A key role for orexin in panic anxiety. *Nature Medicine*, 16(1), 111-115. doi:10.1038/nm.2075
- 55 28. Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556-9. doi:10.1038/nature04071
- 60 29. Boutrel, B., Kenny, P. J., Specio, S. E., Martin-Fardon, R., Markou, A., Koob, G. F., & de Lecea, L. (2005). Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(52), 19168-73. doi:10.1073/pnas.0507480102
- 65 30. Lawrence, A. J., Cowen, M. S., Yang, H.-J., Chen, F., & Oldfield, B. (2006). The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *British Journal of Pharmacology*, 148(6), 752-9. doi:10.1038/sj.bjp.0706789
31. Harris, G. C., & Aston-Jones, G. (2006). Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends in Neurosciences*, 29(10), 571-7. doi:10.1016/j.tins.2006.08.002
32. Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556-9. doi:10.1038/nature04071
33. Hollander, J.A., Lu, Q., Cameron, M.D., Kamenecka, T.M. & Kenny P.J. (2008). Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *PNAS*, 105(49), 19480-19485.
34. LeSage, M.G., Perry, J.L., Kotz, C.M., Shelley, D. & Corrigan, W.A. (2010). Nicotine self-administration in the rat: effects of hypocretin antagonists and changes in hypocretin mRNA. *Psychopharmacology*, 209, 203-212.

35. Plaza-Zabala, A., Martin-Garcia, E., de Lecea, L., Maldonado, R. & Berrendero, F. (2010). Hypocretins regulate the anxiogenic-like effects of nicotine and induce reinstatement of nicotine-seeking behaviour. *J Neurosci.*, 30(6), 2300-2310.
- 5 36. Plaza-Zabala, A., Martin-Garcia, E., de Lecea, L., Maldonado, R. & Berrendero, F. (2013). A role for Hypocretin/Orexin Receptor-1 in Cue-Induced Reinstatement of Nicotine-seeking behaviour. *Neuropsychopharmacology*, 38, 1724-1736.
- 10 37. Swinney, D.C. (2009). The role of binding kinetics in therapeutically useful drug action. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 12(1):31-9.
38. Tummino, P.J., Copeland, R.A. (2008). Residence time of receptor-ligand complexes and its effect on biological function. *Biochemistry.* 47(20):5481-92.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto el cual se selecciona de:
 5 *N*,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro-metil)pirazin-2-il]amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida; y
N,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro-metil)pirimidin-2-il]amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:
*N*6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro-metil)pirazin-2-il]amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es
N,6-dimetil-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(2*S*)-1-[[5-(trifluoro-metil)pirimidin-2-il]amino]propan-2-il]piridina-2-carboxamida;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para usar en la terapia.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para usar en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias que incluyen agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos mayores, trastornos bipolares que incluyen bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); adicción, que incluye la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiáceos, cannabis o dependencia a la prescripción de fármaco), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o trastorno del juego; trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño por movimientos oculares rápidos); trastornos generalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de conducta disruptiva); síndrome de la pierna inquieta; dolor (por ejemplo, dolor neuropático, que incluye dolor inducido por quimioterapia o migraña); osteoporosis y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o Alzheimer).
- 40