

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

0009233

54. TÍTULO

Derivados de Fenilurea y
Fenilitiurea.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

6 61 k 31 / 17
11 31 / 47

71. SOLICITANTE

SmithKline Beecham P. L. C.

DOMICILIO

Brentford, Middlesex, Inglaterra

74. APODERADO

German, Castillo Grau

22. BOGOTÁ, D. C.,

11 Feb 2000

202040



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-9233

54. TITULO

DERIVADOS DE FENILUREA Y FENILTIOUREA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

⁶ A 61K 31/17
// 31/47

71. SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

DOMICILIO

BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA

74. APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

11 FEB 1960

202040



00 9233

SOLICITUD

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE

INVENTO

Radicacion : 00009233 00000000

Folios: 76

Fecha (AMD): 2000-02-11 16:03:35

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

GRAN BRETAÑA

Departamento o Estado

MIDDLESEX

Dirección

NEW HORIZONS COURT

Ciudad

BRENTFORD

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No.15.346

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No.37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 2837460

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

Dr. Steven Coulton

Dra. Amanda Johns

Dr. Roderick Alan Porter

Identificación

Dirección

Harlow, Essex, Inglaterra-Harlow Essex, Inglaterra

Harlow, Essex, Inglaterra

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

DERIVADOS DE FENILUREA Y FENILTIOUREA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

GRAN BRETAÑA

(32) Fecha

Febrero 12, 1.999

(31) No. Solicitud

GB 9903266.6

GRAN BRETAÑA

Febrero 12, 1.999

GB 9903241.9

GRAN BRETAÑA

Noviembre 8, 1.999

GB 9926430.1

GRAN BRETAÑA

Noviembre 8, 1.999

GB 9926441.8

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☒ 12 meses

☐ 18 meses

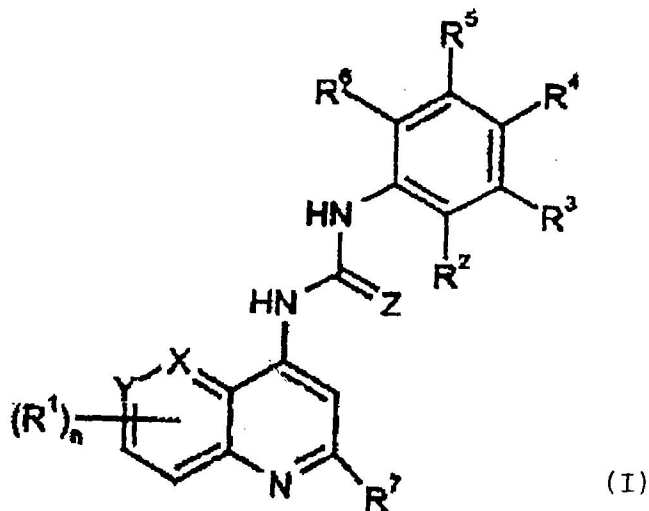
a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

6 A 61 K 31/17 // 31/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Derivados de fénilurea y Feniltiourea de la Fórmula (I)



ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978

en la que:

X e Y son CH, o uno entre X e Y es N y el otro es CH;

Z representa oxígeno o azufre;

y R¹ a R⁷ son diferentes grupos sustituyentes;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00009233 00000000
Fecha (AMD): 2000-02-11 16:03:35
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 76

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7,332
FECHA : FEBRERO 10 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCURBAL	CUENTA	Nº. PAGO	V. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	800074	350-00124-1	011001	7.332.000,00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1- 50005-01-01 SOLICITUDES	1- TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	601.000,00
	TOTAL 1	601.000,00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DERIVADOS DE FENILUREA Y FENILTIOUREA

Esta invención se refiere a derivados de fenilurea y feniltiourea y a su uso como productos farmacéuticos.

5 Muchos procedimientos biológicos médicamente significativos están mediados por proteínas que participan en rutas de transducción de señales que implican a las proteínas G y/o a segundos mensajeros.

Los polipéptidos y polinucleótidos que codifican la proteína G de la 7-trans-membrana acoplada al receptor del neuropéptido, orexina-1 (HFGAN72), han sido identificados y están descritos en los documentos EP-A-875565, EP-A-875566 y WO
10 96/34877. Los polipéptidos y polinucleótidos que codifican un segundo receptor de la orexina humana, orexina-2 (HFGANP), han sido identificados y están descritos en el documento EP-A-893498.

Los polipéptidos y polinucleótidos que codifican polipéptidos que son ligandos del receptor de la orexina-1, por ejemplo orexina-A (Lig72A), están descritos en el do-
15 cumento EP-A-849361.

Los receptores de la orexina se encuentran en el mamífero hospedante y pueden ser responsables de muchas funciones biológicas, incluyendo las patologías que comprenden pero sin limitarse a ellas, depresión; ansiedad; adicciones; trastornos obsesivos compulsivos; neurosis/trastornos afectivos; neurosis/trastornos depresivos;
20 neurosis de ansiedad; trastornos distímicos; trastornos del comportamiento; trastornos del humor; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastornos del sexo; trastornos sexuales; esquizofrenia; maniaco-depresión; delirio; demencia; retrasos mentales severos y disquinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Gilles de la Tourette; trastornos de los ritmos biológicos y circadianos; trastornos de la ali-
25 mentación, tales como anorexia, bulimia, caquexia, y obesidad; diabetes; trastornos del apetito/gusto; vómitos/náuseas; asma; cáncer; enfermedad de Parkinson; síndrome/enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinomas; hiperprolactinemia; hipopituitarismo; tumor/adenoma de hipófisis; enfermedades hipotalámicas; síndrome de Froehlich; enfermedades de la adenohipófisis; enfermedades de la hipófisis; tu-
30 mor/adenoma de la hipófisis; hormona pituitaria de crecimiento; hipofunción de la adenohipófisis; hiperfunción de la adenohipófisis; hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorrea funcional o psicogénica; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción adeno-hipotalámica; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de la deficiencia de la hormona de crecimiento; deficien-
35 cia idiopática de la hormona de crecimiento; enanismo; gigantismo; acromegalia; tras-

tornos de los ritmos biológicos y circadianos; y trastornos del sueño asociados con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de la pierna temblorosa, enfermedades de corazón y pulmón; insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; ictus isquémico o hemorrágico; hemorragia subaracnoidea; lesiones craneales tales como la hemorragia subaracnoidea asociada con lesiones craneales por traumatismo; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; alteración de la tolerancia a la glucosa; migraña; hiperalgesia; dolor; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor de quemaduras; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndromes I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con la infección, por ejemplo, con HIV, síndrome pospolio, y neuralgia posherpes; dolor del miembro fantasma; dolor laboral; dolor de cáncer; dolor posquimioterapia; dolor post-ictus; dolor postoperatorio; neuralgia; condiciones asociadas con el dolor visceral incluyendo el síndrome del intestino irritable, migraña y angina; incontinencia de la vejiga urinaria por ejemplo incontinencia apremiante; tolerancia a los narcóticos o abandono de los narcóticos; trastornos del sueño; apnea durante el sueño; narcolepsia; insomnio; parasomnias; síndrome del *jet-lag*; y trastornos neurodegenerativos, que incluyen entidades nosológicas tales como el complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; degeneración pallido-ponto-nigral, epilepsia, y trastornos convulsivos.

Algunos experimentos han demostrado que la administración central del ligando orexina-A (descrito a continuación con más detalle) estimuló la ingesta de alimentos en ratas alimentadas libremente durante un periodo de tiempo de 4 horas. Este incremento fue de aproximadamente cuatro veces sobre las ratas testigo que recibieron el excipiente. Estos datos sugieren que la orexina-A puede ser un regulador endógeno del apetito. Por tanto, los antagonistas de su receptor pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad y la diabetes, véase, *Cell*, 1998, 92, 573-585.

Hay una significativa incidencia de obesidad en las sociedades occidentales. De acuerdo con las definiciones de la OMS una media del 35 % de individuos en 39 estudios tuvieron sobrepeso y adicionalmente un 22 % fueron clínicamente obesos. Se ha estimado que el 5,7 % de todos los costes de la atención sanitaria en Estados Unidos es una consecuencia de la obesidad. Aproximadamente 85 % de los diabéticos del tipo 2 son obesos, y la dieta y el ejercicio son válidos para todos los diabéticos. La incidencia de la diabetes diagnosticada en los países occidentales es típicamente del 5 %

y se estima que hay una cifra igual sin diagnosticar. La incidencia de ambas enfermedades va en aumento, lo que demuestra la inadecuabilidad de los tratamientos actuales que pueden ser o inefectivos o tener riesgos de toxicidad que incluyen efectos cardiovasculares. El tratamiento de la diabetes con sulfonilureas o insulina puede causar hipoglucemia, mientras que la metformina causa efectos colaterales gastrointestinales. Ningún tratamiento con fármacos de la diabetes del tipo 2 ha demostrado reducir las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Los sensibilizadores de la insulina que son útiles para muchos diabéticos, no tienen, sin embargo, un efecto anti-obesidad.

Los estudios con EEG sobre el sueño de la rata han demostrado también que la administración central de orexina-A, un agonista de los receptores de orexina, produce un incremento del despertamiento relacionado con la dosis, principalmente a expensas de una reducción del sueño paradójico y del sueño 2 de ondas cortas, cuando se administra al comienzo del periodo normal de sueño. Por tanto los antagonistas de su receptor pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos del sueño incluyendo el insomnio.

La presente invención proporciona derivados de fenilurea y feniltiourea que son antagonistas no peptídicos de los receptores de la orexina humana, en particular de los receptores de la orexina-1. Especialmente estos compuestos son de uso potencial en el tratamiento de la obesidad incluyendo la obesidad observada en los pacientes de diabetes de tipo 2 (no insulino-dependiente) y/o de los trastornos del sueño.

Varios derivados de fenilurea son conocidos en la bibliografía, a saber:

los documentos WO 93/18028, WO 94/14801 y WO 94/18170 describen derivados de indolilurea, benzo[b]tienilurea y N-fenil-N'-heteroarilurea respectivamente [los compuestos (a)-(i) detallados más adelante] como antagonistas del receptor de 5HT_{2C};

el documento JP 04178362 describe el compuesto N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea [el compuesto (j) detallado más adelante] como un pesticida agroquímico;

el documento EP 123146 describe el compuesto N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea [el compuesto (k) detallado más adelante] como un agente antiinflamatorio;

los documentos GB 2009155 y *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 3703, describen diferentes derivados de N-fenil-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea [los compuestos (m)-(r) y los compuestos (s)-(w) detallados más adelante, respectivamente];

la publicación *J. Serb. Chem. Soc.*, 1993, **58**(10), 737-43, describe la síntesis

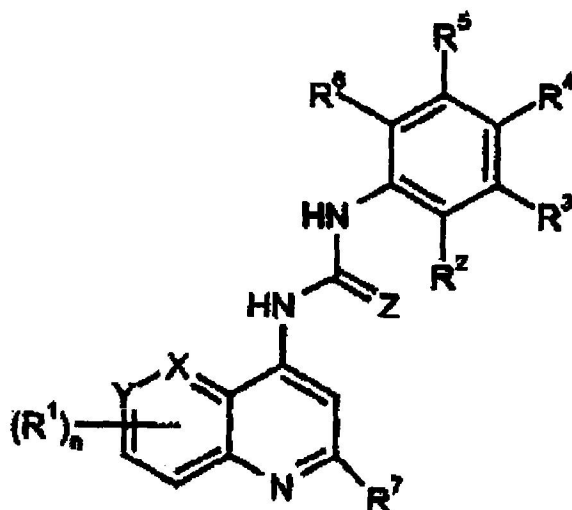
del compuesto N-(1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-quinolinil)-N'-feniltiourea [el compuesto (x) detallado más adelante];

ninguno de estos documentos sugiere el uso de los derivados de fenilurea como antagonistas de los receptores de orexina.

- 5 Las solicitudes de patentes internacionales PCT/GB98/02437 y PCT/EP99/03100 (publicadas después de la fecha de prioridad de la presente solicitud), describen diferentes derivados de fenilurea como antagonistas de los receptores de orexina.

10 La presente invención se refiere a derivados de N-fenil-N'-(quinolinil sustituido en 2)urea y N-fenil-N'-(naftiridinil sustituido en 2)urea que son antagonistas no peptídicos de los receptores de la orexina humana, en particular los receptores de la orexina-1. Especialmente, estos compuestos son de uso potencial en el tratamiento de la obesidad incluyendo la obesidad observada en los pacientes de diabetes de tipo 2 (no insulino-dependiente) y/o de los trastornos del sueño.

- 15 De esta forma, de acuerdo con la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en la que:

- 20 X e Y son CH, o uno entre X e Y es N y el otro es CH;
 Z representa oxígeno o azufre;
 R^1 representa alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}) o alcoxi (C_{1-6}), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; halógeno, $\text{R}^8\text{CO}-$ o $\text{NR}^9\text{R}^{10}\text{CO}-$;
 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_2 -

6), alcoxi (C₁₋₆) o alquil (C₁₋₆)-tio, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, ariloxi, aril-alquil (C₁₋₆)-oxi, aril-alquilo (C₁₋₆), R⁸CO-, R⁸SO₂NH-, R⁸SO₂O-, R⁸CON(R¹¹)-, NR⁹R¹⁰-, NR⁹R¹⁰CO-, -COOR⁹, R¹¹C(=NOR⁸), radical heterocíclico o heterociclil-alquilo (C₁₋₆);

5 o un par adyacente de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido;

R⁷ es alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₆) o alquil (C₁₋₆)-tio, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, NR⁹R¹⁰-, NR⁹R¹⁰CO-, N₃, -OCOR⁹ o R⁸CON(R¹¹)-;

10 R⁸ es alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), radical heterocíclico, heterociclil-alquilo (C₁₋₆), heterociclil-alquenilo (C₂₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆) o aril-alquenilo (C₂₋₆), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), radical heterocíclico, heterociclil-alquilo (C₁₋₆), arilo o aril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆); y

cuando X e Y son ambos CH, n es 0, 1, 2, 3 o 4, y cuando uno entre X e Y es N, n es 0, 1, 2 o 3;

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que el compuesto no es:

- (a) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
- (b) N-(4-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (c) N-[3-(dimetilamino)fenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 25 (d) N-(3-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (e) 3-[[[(2-metil-4-quinolinil)amino]carbonil]amino]benzoato de etilo;
- (f) N-[3-hidroxifenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (g) N-[2,3-diclorofenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (h) N-benzo[b]tien-5-il-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 30 (i) N-(1-metil-1H-indol-5-il)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (j) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
- (k) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea;
- (l) N-(2-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (m) N-(4-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 35 (n) N-(3,5-dimetilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;

- (o) N-(4-clorofenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
(p) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
(q) N-(2-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
(r) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-fenilurea;
5 (s) N-(3,4-dimetilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
(t) N-(4-metil-2-nitrofenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
(u) N-(3-cloro-4-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
(v) N-(5-cloro-2-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
(w) 1-(6-amino-2-metil-4-quinolinil)-3-(o-nitrofenil)urea; o
10 (x) N-(1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-quinolinil)-N'-feniltiourea.

Dentro de los compuestos de la fórmula (I) se pueden mencionar dos clases específicas de compuestos que son los compuestos de la fórmula (I) en los que X e Y son CH, y los compuestos de la fórmula (I) en los que uno entre X e Y es N y el otro es CH.

- 15 En la fórmula (I) Z es preferiblemente oxígeno.

Cuando un átomo de halógeno está presente en el compuesto de la fórmula (I), éste puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

X es preferiblemente N e Y es CH.

- n es preferiblemente 0, 1 o 2. Cuando X e Y son CH, n es preferiblemente 1 o
20 2, más preferiblemente 2. Cuando uno entre X e Y es N y el otro es CH, n es preferiblemente 0 o 1, más preferiblemente 0.

Un grupo CH representado por X o Y puede estar sustituido con un grupo R¹.

Cuando n es 1, el grupo R¹ está preferiblemente en la posición 6 o en la posición 8, particularmente en la posición 8.

- 25 Cuando n es 2, los grupos R¹ están preferiblemente en las posiciones 5,8 o 6,8, particularmente en las posiciones 5,8.

R¹ es preferiblemente halógeno, por ejemplo flúor, o alcoxi (C₁₋₆), por ejemplo metoxi. R¹ es lo más preferiblemente flúor.

- Cuando uno cualquiera de R¹ a R¹¹ comprende un grupo alquilo (C₁₋₆), ya sea
30 sólo o formando parte de un grupo más grande, por ejemplo alcoxi o alquiltio, el grupo alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, o combinaciones de las mismas, y contiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y lo más preferiblemente es metilo o etilo.

- Cuando uno cualquiera de R¹ a R¹⁰ comprende un grupo alquenilo (C₂₋₆), ya
35 sea sólo o formando parte de un grupo más grande, el grupo alquenilo puede ser de

cadena lineal, ramificada o cíclica, o combinaciones de las mismas, y contiene preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y lo más preferiblemente es alilo.

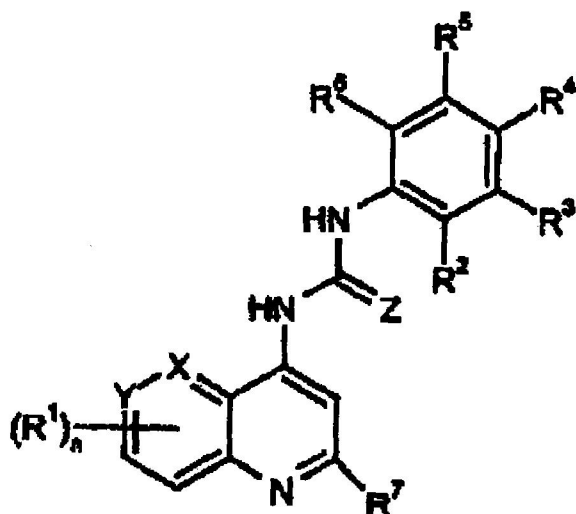
Sustituyentes opcionales adecuados para los grupos alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alcoxi (C_{1-6}) y alquil (C_{1-6})-tio, incluyen uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, por ejemplo flúor, alcoxi (C_{1-4}), por ejemplo metoxi, hidroxilo, carboxi y sus ésteres de alquilo (C_{1-6}) y sus alquil (C_{1-6})-amidas, amino, mono o di-alquil (C_{1-6})-amino, $N(R^{11})COR^8$, $N(R^{11})SO_2R^8$, $CONR^9R^{10}$ y ciano. Por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, por ejemplo flúor, alcoxi (C_{1-4}), por ejemplo metoxi, hidroxilo, carboxi y sus ésteres de alquilo (C_{1-6}), amino, mono o di-alquil (C_{1-6})-amino, y ciano.

Cuando se usa aquí el término "arilo", sólo o formando parte de un grupo más grande, incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos, tales como fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo. El grupo arilo puede contener hasta 5, más preferiblemente 1, 2 o 3 sustituyentes opcionales. Sustituyentes adecuados de los grupos arilo incluyen halógeno, alquilo (C_{1-6}), por ejemplo metilo, haloalquilo (C_{1-6}), por ejemplo trifluorometilo, alcoxi (C_{1-6}), por ejemplo metoxi, alcoxi (C_{1-6})-alquilo (C_{1-6}), por ejemplo metoximetilo, hidroxilo, $=O$, carboxi y sus ésteres de alquilo (C_{1-6}) y sus mono y dialquil (C_{1-6})-amidas, nitrilo, arilsulfonilo por ejemplo *p*-toluenosulfonilo, alquil (C_{1-6})-sulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, arilalquilo (C_{1-6}) por ejemplo bencilo o 3-fenilpropilo, arilo por ejemplo fenilo, hidroxilo-alquilo (C_{1-6}) por ejemplo hidroxietilo, R^aCO_2 , R^aCO_2 -alquilo (C_{1-6}), por ejemplo carboetoxipropilo, ciano, ciano-alquilo (C_{1-6}) por ejemplo 3-cianopropilo, R^aR^bN , R^aR^bN -alquilo (C_{1-6}), R^aR^bNCO -alquilo (C_{1-6}) donde R^a y R^b se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno y alquilo (C_{1-6}).

Cuando uno cualquiera de R^2 a R^6 , R^8 , R^9 o R^{10} representa un radical heterocíclico o heterocíclico-alquilo (C_{1-6}), el grupo heterocíclico es preferiblemente un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, que puede ser saturado o insaturado, que contiene por ejemplo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo pirrolidina, oxazol, morfolina, pirimidina o ftalimida. Se prefiere especialmente un anillo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. El grupo heterocíclico puede contener hasta 5 sustituyentes opcionales, más preferiblemente 1, 2 o 3. Los sustituyentes adecuados de los grupos heterocíclicos incluyen los mencionados antes para los grupos arilo.

Cuando un par adyacente de R^2 a R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico, éste es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros, que puede ser aromático o no aromático. Los anillos hete-

- rocíclicos contienen preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo oxazol, imidazol, tiofeno, pirano, dioxano, pirrol o pirrolidina. Se prefiere un anillo que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Es particularmente preferido que el nitrógeno esté unido directamente a la posición R^4 . Un anillo carbocíclico o heterocíclico formado por un par adyacente de R^2 a R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, puede estar opcionalmente sustituido sobre el carbono o el nitrógeno con uno o más sustituyentes, por ejemplo hasta 3 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados de los anillos carbocíclicos o heterocíclicos incluyen los mencionados antes para los grupos anillo.
- 10 Un grupo preferido de compuestos son aquellos en los que R^2 a R^6 representan independientemente hidrógeno, R^8CO- , $NR^9R^{10}CO-$ donde R^9 representa preferiblemente hidrógeno y R^{10} representa preferiblemente alquilo (C_{1-6}), halógeno, alcoxi (C_{1-6}), por ejemplo metoxi, alquil (C_{1-6})-tio por ejemplo metiltio, o NR^9R^{10} donde R^9 y R^{10} representan preferiblemente alquilo (C_{1-6}) por ejemplo dimetilamino, y al menos uno de
- 15 los R^2 a R^6 es distinto de hidrógeno; o un par adyacente de R^2 a R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo un anillo heterocíclico no aromático de 6 o 7 miembros, un anillo carbocíclico no aromático de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros.
- 20 Un grupo de compuestos adicionalmente preferido, son aquellos en los que R^2 , R^5 y R^6 representan hidrógeno.
- Un grupo de compuestos adicionalmente preferido, son aquellos en los que R^2 , R^4 y R^6 representan hidrógeno.
- Un grupo de compuestos adicionalmente preferido, son aquellos en los que o
- 25 R^3 y R^4 , o R^3 y R^5 son distintos de hidrógeno.
- Un grupo de compuestos que se pueden mencionar son los compuestos de la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que:

X e Y son CH, o uno entre X e Y es N y el otro es CH;

5 Z representa oxígeno o azufre;

R^1 representa alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}) o alcoxi (C_{1-6}), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; halógeno, R^8CO- o $NR^9R^{10}CO-$;

10 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alcoxi (C_{1-6}) o alquil (C_{1-6})-tio, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, ariloxi, aril-alquil (C_{1-6})-oxi, aril-alquilo (C_{1-6}), R^8CO- , R^8SO_2NH- , $R^8CON(R^{11})-$, $NR^9R^{10}-$, $NR^9R^{10}CO-$, $-COOR^9$, radical heterocíclico o heterociclil-alquilo (C_{1-6});

15 o un par adyacente de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^7 es alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alcoxi (C_{1-6}) o alquil (C_{1-6})-tio, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, $NR^9R^{10}-$, $NR^9R^{10}CO-$, N_3 , $-OCOR^9$ o $R^8CON(R^{11})-$;

R^8 es alquilo (C_{1-6}) o arilo;

20 R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), arilo o aril-alquilo (C_{1-6});

R^{11} es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}); y

n es 0, 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que el compuesto no es:

- (a) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
- (b) N-(4-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (c) N-[3-(dimetilamino)fenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 5 (d) N-(3-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (e) 3-[[[(2-metil-4-quinolinil)amino]carbonil]amino]benzoato de etilo;
- (f) N-[3-hidroxifenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (g) N-[2,3-diclorofenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (h) N-benzo[b]tien-5-il-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 10 (i) N-(1-metil-1H-indol-5-il)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (j) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
- (k) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea;
- (l) N-(2-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (m) N-(4-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 15 (n) N-(3,5-dimetilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (o) N-(4-clorofenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (p) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
- (q) N-(2-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (r) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-fenilurea;
- 20 (s) N-(3,4-dimetilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (t) N-(4-metil-2-nitrofenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (u) N-(3-cloro-4-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (v) N-(5-cloro-2-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (w) 1-(6-amino-2-metil-4-quinolinil)-3-(o-nitrofenil)urea; o
- 25 (x) N-(1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-quinolinil)-N'-feniltiurea.

En los compuestos de la fórmula (Ia), los sustituyentes adecuados para los grupos arilo y para los grupos heterocíclicos cuando uno cualquiera de los R^2 a R^6 representan un radical heterocíclico o heterociclil-alquilo (C_{1-6}), incluyen halógeno, alquilo (C_{1-4}) por ejemplo metilo, haloalquilo (C_{1-4}) por ejemplo trifluorometilo, alcoxi (C_{1-4}), por ejemplo metoxi, alcoxi (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}), por ejemplo metoximetilo, hidroxil, carboxil y ésteres de alquilo (C_{1-6}), amino, nitro, arilsulfonilo por ejemplo *p*-toluenosulfonilo, y alquil (C_{1-4})-sulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo. Sustituyentes adecuados para los anillos carbocíclicos o heterocíclicos cuando un par adyacente de R^2 a R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico incluyen alquilo (C_{1-4}) por ejemplo metilo, alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})-alquilo (C_{1-4}), por

ejemplo metoximetilo, hidroxilo, =O, aril-alquilo (C₁₋₄) por ejemplo bencilo o 3-fenilpropilo, arilo por ejemplo fenilo, hidroxil-alquilo (C₁₋₄) por ejemplo hidroxietilo, R^aCO₂-, R^aCO₂-alquilo (C₁₋₄), por ejemplo carboetoxipropilo, ciano, ciano-alquilo (C₁₋₄) por ejemplo 3-cianopropilo, R^aR^bN y R^aR^bN-alquilo (C₁₋₄), donde R^a y R^b se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno y alquilo (C₁₋₄).

Un grupo adicional de los compuestos de la fórmula (Ia) son aquellos en los que R² a R⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxi (C₁₋₆), por ejemplo metoxi, alquil (C₁₋₆)-tio por ejemplo metiltio, o NR⁹R¹⁰ donde R⁹ y R¹⁰ representan preferiblemente alquilo (C₁₋₆) por ejemplo dimetilamino, y al menos uno de los R² a R⁶ es distinto de hidrógeno; o un par adyacente de R² a R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo un anillo heterocíclico no aromático de 6 o 7 miembros, o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros.

Compuestos particulares según la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

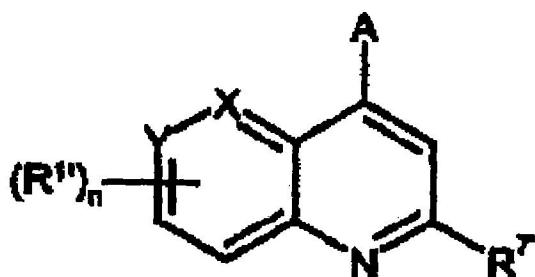
Se debe advertir que para uso en medicina las sales de los compuestos de la fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables son evidentes para los expertos en la técnica e incluyen por ejemplo sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Se pueden usar otras sales, tal como oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) y están incluidas dentro del alcance de esta invención. También se incluyen dentro del alcance de la invención los solvatos e hidratos de los compuestos de la fórmula (I).

La invención se extiende a todas las formas isoméricas incluyendo los estereoisómeros y los isómeros geométricos de los compuestos de la fórmula (I) que incluyen los enantiómeros y sus mezclas, por ejemplo racematos. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver una de la otra por métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Puesto que los compuestos de la fórmula (I) se destinan al uso en composiciones farmacéuticas se comprenderá fácilmente que se debe disponer de cada uno de ellos preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos con 60 % de pureza, más adecuadamente al menos con 75 % de pureza, y preferiblemente al

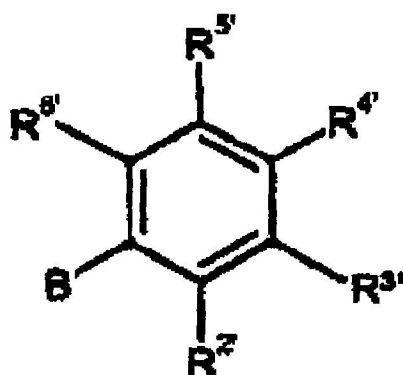
menos con 85 % de pureza, especialmente al menos con 98 % de pureza (el % se expresa en base peso a peso). Las preparaciones no purificadas de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

- 5 De acuerdo con una característica adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, que comprende acoplar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

- 10 con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

- 15 donde A y B son grupos funcionales apropiados para formar el resto -NHCONH- o -NHCSNH- cuando se acoplan; n, X e Y son como se han definido en la fórmula (I); y R^{1'} a R^{7'} son R¹ a R⁷ como se han definido en la fórmula (I) o grupos convertibles en los mismos; y después opcionalmente y según sea necesario y en cualquier orden apropiado, convertir cualquiera de los R^{1'} a R^{7'} cuando sean distintos de R¹ a R⁷, a respectivamente R¹ a R⁷, y/o formar una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos adecuados de los grupos A y B son:

- 20 (i) A y B son -NH₂

- (ii) uno entre A y B es $-\text{CON}_3$ y el otro es $-\text{NH}_2$
- (iii) uno entre A y B es $-\text{CO}_2\text{H}$ y el otro es $-\text{NH}_2$
- (iv) uno entre A y B es $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ y el otro es $-\text{NH}_2$
- (v) uno entre A y B es $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ y el otro es $-\text{NH}_2$
- 5 (vi) uno entre A y B es $-\text{NHCOL}$ y el otro es $-\text{NH}_2$
- (vii) uno entre A y B es halógeno y el otro es $-\text{NHCONH}_2$
- (viii) uno entre A y B es NHCOBr_3 y el otro es NH_2

Donde L es un grupo lábil, tal como cloro o bromo, imidazol o fenoxi o feniltio opcionalmente sustituido, por ejemplo con halógeno, por ejemplo, cloro.

- 10 Cuando A y B son ambos $-\text{NH}_2$, la reacción se realiza generalmente en presencia de un agente acoplador de urea tal como 1,1'-carbonildiimidazol o trifosgeno.

Cuando uno entre A y B es $-\text{CO}_2\text{H}$ y el otro es $-\text{NH}_2$, la reacción se realiza generalmente en presencia de un agente tal como difenilfosforilazida y en presencia de una base tal como trietilamina.

- 15 Cuando uno entre A y B es $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ o $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ y el otro es $-\text{NH}_2$, la reacción se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida o diclorometano y/o tolueno a temperatura ambiente o elevada, preferiblemente ambiente.

- 20 Cuando uno entre A y B es $-\text{CON}_3$ o $-\text{CO}_2\text{H}$ y el otro es $-\text{NH}_2$, la reacción se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno o dimetilformamida a temperatura elevada.

- 25 Cuando uno entre A y B es $-\text{NHCOL}$ y el otro es $-\text{NH}_2$, la reacción se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente inerte, tal como diclorometano a temperatura ambiente opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o en dimetilformamida a temperatura ambiente o elevada.

Cuando uno entre A y B es halógeno y el otro es $-\text{NHCONH}_2$, la reacción se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente inerte, tal como tolueno a temperatura elevada, opcionalmente en presencia de una base.

- 30 Cuando uno entre A y B es NHCOBr_3 y el otro es NH_2 , la reacción se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente inerte, tal como dimetilsulfóxido o piridina a temperatura elevada, en presencia de una base tal como DBU.

- 35 Ejemplos adecuados de los compuestos que tienen grupos R^1 a R^7 que son convertibles en R^1 a R^7 respectivamente, incluyen compuestos en los que uno o más de R^2 a R^7 son OH o NH_2 ; y compuestos donde un par adyacente de R^2 a R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo pirrólico con-

densado que no está sustituido en el nitrógeno, donde el tratamiento con una base, por ejemplo hidruro de sodio y la reacción con un electrófilo, por ejemplo yoduro de metilo, cloruro de bencilo o cloruro de bencenosulfonilo, consigue el correspondiente sustituto en el nitrógeno del pirrol.

- 5 Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) donde A o B es -NH_2 , -N=C=S o halógeno son compuestos conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los compuestos conocidos.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) donde A o B es -N=C=O se pueden preparar tratando un compuesto de las fórmulas (II) o (III) en los que:

- 10 (i) A o B es -NH_2 , con fosgeno o un equivalente de fosgeno, en presencia de un exceso de una base o un disolvente inerte.
- (ii) A o B es -CON_3 , vía nitreno, por transposición térmica usando condiciones convencionales (I. S. Trifonov *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 262).
- (iii) A o B es -CONH_2 , vía el intermedio nitreno, usando condiciones convencionales.
- 15

- Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) donde A o B es -NHCOL se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de las fórmulas (II) o (III) donde A o B es -NH_2 , con fosgeno o un equivalente de fosgeno, en un disolvente inerte, a baja temperatura, si fuera necesario en presencia de una base tal como trietilamina. Ejemplos de
- 20 equivalentes de fosgeno, incluyen trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de fenilo y clorotioformiato de fenilo.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) donde A o B es -NHCONH_2 se pueden preparar a partir de compuestos de las fórmulas (II) o (III) donde A o B es -NH_2 , por reacción con un isocianato inorgánico bajo condiciones convencionales.

- 25 Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) donde A o B es -NHCOCBr_3 se pueden preparar a partir de compuestos de las fórmulas (II) o (III) donde A o B es -NH_2 , por reacción con un cloruro de tribromoacetilo en un disolvente inerte tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina.

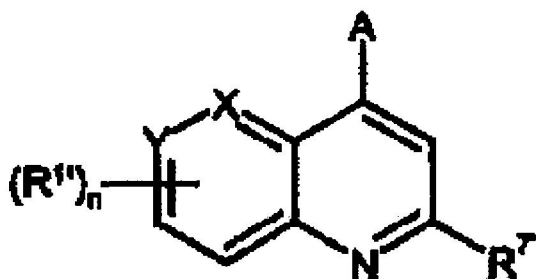
- Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar individualmente o como
- 30 bancos de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, y más preferiblemente de 10 a 100 compuestos de la fórmula (I). Los bancos de compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por un método combinatorio de "mezcla y división" o por múltiples síntesis paralelas usando una química de fase de solución o de fase sólida, por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

- 35 Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona

un banco de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los nuevos intermediarios de las fórmulas (II) y (III) son también parte de esta invención.

- 5 De acuerdo con una característica adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (II):



(II)

- 10 donde A es $-\text{NH}_2$, $-\text{CON}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, $-\text{NHCOL}$, halógeno o NHCOBr_3 , L es un grupo lábil, n, X e Y son como se han definido en la fórmula (I) y R^1 y R^7 son R^1 y R^7 como se han definido en la fórmula (I) o grupos convertibles en los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente por reacción con el apropiado ácido o derivado ácido.

- 15 Como se ha indicado antes, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, sin los establecidos en (a)-(x), son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que se requiere un antagonista de un receptor de la orexina humana, especialmente trastornos de la alimentación, tales como obesidad y diabetes; prolactinomas; hiperprolactinemia, trastornos hipotalámicos de la
- 20 deficiencia de la hormona de crecimiento; deficiencia idiopática de la hormona de crecimiento; síndrome/enfermedad de Cushing; disfunción adreno-hipotalámica; enanismo; trastornos del sueño; apnea durante el sueño; narcolepsia; insomnio; parasomnias; síndrome del *jet-lag*; y trastornos del sueño asociados con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de la pierna temblorosa,
- 25 enfermedades de corazón y pulmón, enfermedades mentales tales como depresión o esquizofrenia y adicciones; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastornos del sexo; trastornos sexuales; bulimia; e hipopituitarismo.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables,

sin los establecidos en (a)-(x), son particularmente útiles para el tratamiento de la obesidad, incluyendo la obesidad asociada con la diabetes de tipo 2, y de los trastornos del sueño.

Otras enfermedades y trastornos que pueden ser tratados de acuerdo con la invención incluyen los trastornos de los ritmos biológicos y circadianos; enfermedades de la adenohipófisis; enfermedades de la hipófisis; tumor/adenoma de hipófisis; hipofunción de la adenohipófisis; amenorrea funcional o psicogénica; hiperfunción de la adenohipófisis; migraña; hiperalgesia; dolor; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor de quemaduras; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndromes I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con la infección, por ejemplo, con HIV, síndrome postpolio, y neuralgia pos-herpes; dolor del miembro fantasma; dolor laboral; dolor de cáncer; dolor posquimioterapia; dolor postictus; dolor postoperatorio; neuralgia; y tolerancia a los narcóticos o abandono de los narcóticos.

La presente invención proporciona también un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos en los que se requiere un antagonista de un receptor de la orexina humana, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sin los establecidos en (a)-(x).

La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sin los establecidos en (a)-(x), para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos en los que se requiere un antagonista de un receptor de la orexina humana.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sin los establecidos en (a)-(x), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos en los que se requiere un antagonista de un receptor de la orexina humana.

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención usualmente se administran como una composición farmacéutica. La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables,

sin los establecidos en (a)-(x), se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo por administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas se adaptan consiguientemente.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, sin los establecidos en (a)-(x), que son activos cuando se administran oralmente se pueden formular como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar.

Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal fisiológicamente aceptable en un excipiente o excipientes líquidos adecuados, por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también un agente de suspensión, un agente conservante, aromatizante y/o colorante.

Una composición en forma de comprimidos se puede preparar usando cualquier excipiente o excipientes farmacéuticos adecuados usados rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales excipientes incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Una composición en forma de cápsulas se puede preparar usando procedimientos rutinarios de capsulación. Por ejemplo, se pueden preparar pelets que contienen el ingrediente activo usando excipientes estándares y después se llenan en cápsulas de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier excipiente o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después se llena la dispersión o suspensión en cápsulas de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión del compuesto o sal fisiológicamente aceptable en un excipiente acuoso o aceite parenteralmente aceptable estériles, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución puede ser liofilizada y después reconstituida con un disolvente adecuado inmediatamente antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal pueden ser formuladas convenientemente en aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosoles comprenden típicamente una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y usualmente se presentan en cantidades individuales o en multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que

puede tomar la forma de un cartucho o relleno para uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosoles que tiene ajustada una válvula medidora que se destina a ser desechada una vez que los contenidos del recipiente han sido gastados. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosoles, éste contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como un fluoroclorohidrocarbonado o hidrofluorocarbonado. Las formas de dosificación de aerosoles, pueden tomar también la forma de una bomba atomizadora.

10 Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un excipiente tal como azúcar y goma arábica, tragacanto, o gelatina y glicerina.

15 Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorios tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

20 Preferiblemente la composición está en forma de dosis unitarias tales como comprimidos, cápsulas o ampollas.

25 La dosis del compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sin los establecidos en (a)-(x), usada en el tratamiento o profilaxis de las enfermedades o trastornos mencionados antes, variará en la forma usual con la particular enfermedad o trastorno a ser tratado, el peso del sujeto y otros factores similares. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más adecuadamente de 0,05 a 500,0 mg; tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día, de forma que la dosis total diaria esté en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg; y tal terapia se puede extender durante varias semanas o meses. En el caso de sales fisiológicamente aceptables, las cifras anteriores se calculan como el compuesto original de la fórmula (I), sin los establecidos en (a)-(x).

No están indicados ni se esperan efectos toxicológicos cuando un compuesto de la fórmula (I), sin los establecidos en (a)-(x), se administra en el intervalo de dosificación mencionado.

35 La orexina-A humana mencionada anteriormente tiene la secuencia de amino-

ácidos:

Pyro Glu Pro Leu Pro Asp Gys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu
1 5 10 15
Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr
5 20 25 30
Leu-NH2

La orexina-A se puede emplear en un procedimiento de cribado de los com-
puestos (antagonistas) que inhiben la activación del ligando del receptor de la orexina-
1.

10 En general, tales procedimientos de cribado incluyen proporcionar células apro-
piadas que expresan el receptor de la orexina-1 sobre su superficie. Tales células in-
cluyen células de mamíferos, levaduras, *Drosophila* o *E. coli*. En particular, se emplea
un polinuoleótido que codifica el receptor de la orexina-1 para transfectar células para
expresar en ellas el receptor. El receptor expresado se pone entonces en contacto con
15 un compuesto de ensayo y un ligando del receptor de la orexina-1 para observar la
inhibición de una respuesta funcional.

Uno de tales procedimientos de cribado, incluye el uso de melanóforos que son
transfectados para expresar el receptor de la orexina-1. Tal técnica de cribado está
descrita en el documento WO 92/01810.

20 Otro de tales procedimientos de cribado, incluye introducir el RNA que codifica
el receptor de la orexina-1 en oocitos de *Xenopus* para expresar de forma transitoria el
receptor. Los oocitos con el receptor se ponen entonces en contacto con un ligando
del receptor y un compuesto a ser cribado, seguido de la detección de la inhibición de
una señal en el caso del cribado de compuestos que se cree que inhiben la activación
25 del receptor por el ligando.

Otro método incluye el cribado de compuestos que inhiben la activación del re-
ceptor por medio de la determinación de la inhibición de la unión de un ligando marca-
do de un receptor de la orexina-1 a las células que tienen el receptor en su superficie.
Tal método incluye transfectar una célula eucariótica con DNA que codifica el receptor
30 de la orexina-1 de tal forma que la célula expresa el receptor en su superficie y poner
en contacto la célula o la preparación de la membrana celular con un compuesto en
presencia de una forma marcada de un ligando del receptor de la orexina-1. El ligando
puede ser marcado por ejemplo, por radiactividad. La cantidad de ligando marcado
unida a los receptores se mide, por ejemplo, midiendo la radiactividad de los recepto-
35 res. Si el compuesto se une al receptor como se determina por una reducción del li-

gando marcado que se une a los receptores, la unión del ligando marcado al receptor se inhibe.

Otra técnica más de cribado incluye el uso del equipo FLIPR para un alto rendimiento de cribado de los compuestos de ensayo que inhiben la movilización de los iones de calcio intracelular, u otros iones, afectando la interacción de un ligando del receptor de orexina-1 con el receptor de orexina-1. El ligando usado en el método de cribado descrito antes para determinar la actividad antagonista de los compuestos según la invención es la orexina-A que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada antes.

Todas las publicaciones, incluyendo las patentes y solicitudes de patentes pero sin limitarse a ellas, citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí como referencia, como si cada una de las publicaciones individuales estuvieran específica e individualmente indicadas para ser incorporadas aquí como referencia como totalmente expuestas.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención farmacológicamente activos. En los ejemplos, los resultados de ^1H NMR se midieron a 250 MHz en d_6 -DMSO a menos que se indique otra cosa. Todas las sales de hidrocloreuro, a menos que se indique otra cosa, se prepararon disolviendo/suspendiendo la base libre en metanol y tratando con un exceso de HCl en éter (1 M).

Descripción 1: 4-Amino-5,8-difluoro-2-metilquinolina (D1)

Etapa 1: 4-Hidroxi-5,8-difluoro-2-metilquinolina

Una mezcla de 2,5-difluoroanilina (7,5 ml) y acetoacetato de etilo (9,6 ml) se combinaron en tolueno (15 ml) conteniendo ácido acético (1,5 ml). Se puso a ebullición la mezcla en condiciones azeotrópicas de Dean-Stark, se enfrió y se separó el disolvente a presión reducida para dar el éster del ácido (E)-3-(2,5-difluoro-fenilamino)-but-2-enoico y etilo (16,17 g) crudo. El éster del ácido (E)-3-(2,5-difluoro-fenilamino)-but-2-enoico y etilo (2 g) se mantuvo a reflujo en *Dowterm-A* (40 ml) durante 3 h. Después de enfriar, se diluyó el *Dowterm* con pentano (40 ml) y el compuesto del epígrafe precipitado se aisló por filtración. (Método A), ^1H NMR δ : 2,34 (3H, s), 5,91 (1H, s), 6,96 (1H, m), 7,53 (1H, m), 11,48 (1H, brs).

O

Una mezcla de 2,5-difluoroanilina (10,0 g) y acetoacetato de etilo (9,85 ml) y ácido polifosfórico (62 ml) se calentó con agitación a 80°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con NH_4OH diluido/hielo. El compuesto del epígrafe precipitó y se separó por filtración para dar un compuesto espectroscópicamente idéntico a una muestra preparada por el procedimiento de dos etapas des-

crito antes.

Etapas 2: 4-Cloro-5,8-difluoro-2-metilquinolina

Se mantuvo a ebullición 4-hidroxi-5,8-difluoro-2-metilquinolina (5,4 g) en cloruro de fosforilo (60 ml) durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se separó el exceso de cloruro de fosforilo a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con hidrógenocarbonato de sodio, se secó (Na_2SO_4) y se separó el disolvente a presión reducida. El compuesto del epígrafe (5,35 g) se aisló como un polvo marrón. (Método B). ^1H NMR δ : 2,61 (3H, s), 7,46 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,81 (1H, s).

Etapas 3: 4-Azido-5,8-difluoro-2-metilquinolina

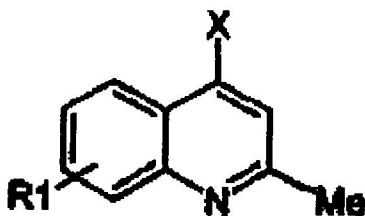
4-Cloro-5,8-difluoro-2-metilquinolina (8,18 g) en dimetilformamida (80 ml) se trató con azida de sodio (3,7 g) y la mezcla se calentó durante 20 h. La mezcla se enfrió, se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió en columna (gel de sílice, 5 - 20% de éter dietílico en pentano) para dar el compuesto del epígrafe (5,45 g) como un sólido incoloro. (Método C). ^1H NMR δ : 2,67 (3H, s), 7,29 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,58 (1H, m).

Etapas 4: 4-Amino-5,8-difluoro-2-metilquinolina

4-Azido-5,8-difluoro-2-metilquinolina (0,55 g) se suspendió en metanol (20 ml) y se añadió borohidruro de sodio (200 mg). Después de 1 h se añadió borohidruro de sodio adicional (0,4 g) y se continuó agitando durante 3 h más. Se separó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en HCl 2N (10 ml). Se añadió exceso de hidróxido de sodio y el compuesto del epígrafe (0,44 g) se recogió por filtración como un sólido amarillo. (Método D). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,60 (3H, s), 5,28 (2H, brs), 6,47 (1H, s), 6,90 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,26 (1H, s).

Descripciones 2 - 10

Se prepararon por métodos estándares ilustrados por la Descripción 1 usando una anilina apropiadamente sustituida (usando las etapas 1-4 de D1) o donde estuvieron comercialmente disponibles un 4-hidroxi- (usando las etapas 2-4 de D1) o 4-cloroquinolina (usando las etapas 3-4 de D1).



Compuesto	R ¹	X	método	rendimiento	NMR/MS (API ⁺)
Descripción 2: 4-Amino-6,8-difluoro-2-metilquinolina (D2)					
4-Hidroxi-6,8-difluoro-2-metilquinolina está comercialmente disponible de Maybridge					
D2 (etapa 2)	6,8-diF	Cl	B	81 %	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 2,59 (3H, s), 7,70 (1H, m), 7,85 (2H, m).
D2 (etapa 3)	6,8-diF	N ₃	C	74 %	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 2,67 (3H, s), 7,46 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,75 (1H, m).
D2 (etapa 4)	6,8-diF	NH ₂	D	76 %	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 2,42 (3H, s), 6,51 (1H, s), 6,79 (2H, brs), 7,48 (1H, m), 7,76 (1H, m).
Descripción 3: 4-Amino-8-fluoro-2-metilquinolina (D3)					
4-Cloro-8-fluoro-2-metilquinolina está comercialmente disponible de Ubichem					
D3 (etapa 3)	8-F	N ₃	C	89 %	¹ H NMR δ: 2,68 (3H, s), 7,49 (1 H, s), 7,47 - 7,70 (m, 2H), 7,76 (1H, d, J = 7,0Hz)
D3 (etapa 4)	8-F	NH ₂	D	80 %	¹ H NMR δ: 2,43 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,79 (2H, brs), 7,22 - 7,40 (2H, m), 7,89 [1H, d, J = 8,2 Hz).
Descripción 4: 4-Amino-5,6-difluoro-2-metilquinolina (D4)					
D4 (etapa 1)	5,6-diF	OH	A	76* contiene 80 % de 6,7-difluoro-regioisómero	196
D4 (etapa 2)	5,6-diF	Cl	B	74 %	214, 216
D4 (etapa 3)	5,6-diF	N ₃	C	96 %	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 2,72 (3H, s), 7,07 (1H, s), 7,48-7,59 (1H, m), 7,73-7,79 (1H, m).
D4 (etapa 4)	5,6-diF	NH ₂	D	86 %	195 MH ⁺
Descripción 5: 4-Amino-5,7-difluoro-2-metilquinolina (D5)					
D5 (etapa 1)	5,7-diF	OH	A	47 %	196 MH ⁺
D5 (etapa 2)	5,7-diF	Cl	B	92 %	214, 216 MH ⁺
D5 (etapa 3)	5,7-diF	N ₃	C	55 %	193 (M+H-28)
D5 (etapa 4)	5,7-diF	NH ₂	D	85 %	195 MH ⁺
Descripción 6: 4-Amino-6-cloro-2-metilquinolina (D6)					
D4,6-dicloro-2-metilquinolina está comercialmente disponible de Ubichem					
D6 (etapa 3)	6-Cl	N ₃	C	95 %	191, 193 (M+H-28)
D6 (etapa 4)	6-Cl	NH ₂	D	92 %	193, 195 MH ⁺
Descripción 7: 4-Amino- 7,8-difluoro-2-metilquinolina (D7)					
D7 (etapa 1)	7,8-diF	OH	A	35 %	¹ H NMR δ: 2,37 (3H, s), 5,97 (1H, s), 7,28- 7,38 (1H, m), 7,84 - 7,90 (1H, m), 11,70 (1H, brs).
D7 (etapa 2)	7,8-diF	Cl	B	83 %	214, 216 MH ⁺
D7 (etapa 3)	7,8-diF	N ₃	C	87 %	193 (M+H-28)
D7 (etapa 4)	7,8-diF	NH ₂	D	77 %	195 MH ⁺
Descripción 8: 4-Amino-6-fluoro-2-metilquinolina (D8)					
D4-cloro-6-fluoro-2-metilquinolina está comercialmente disponible de Ubichem					

D8 (etapa 3)	6-F	N ₃		87 %	175 (M+H-28)
D8 (etapa 4)	6-F	NH ₂		98 %	177 MH ⁺
Descripción 9: 4-Amino-8-bromo-2-metilquinolina (D9)					
D8-Bromo-4-cloro-2-metilquinolina está comercialmente disponible de Ubichem					
D9 (etapa 3)	8-Br	N ₃	C	74 %	234, 236 (M+H-28)
D9 (etapa 4)	8-Br	NH ₂	D	97 %	238 MH ⁺
Descripción 10: 4-Amino-8-cloro-2,7-dimetilquinolina (D10)					
D10(etapa 1)	8-Cl, 7-Me	OH	A	38 %	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 2,46 (3H, s), 2,52 (3H, s), 7,15 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,36 (1H, brs).
D10(etapa 2)	8-Cl, 7-Me	Cl	B	95 %	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 2,64 (3H, s), 2,73,(3H, s), 7,41 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,5Hz).
D10(etapa 3)	8-Cl, 7-Me	N ₃	C	63 %	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 2,62 (3H, s), 2,80 (3H, ~s), 7,03 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,5Hz).
D10(etapa 4)	8-Cl, 7-Me	NH ₂		94 %	¹ H NMR δ: 2,43 (3H, s), 2,51 (3H, s), 6,45 (1H, s), 6,75 (2H, brs), 7,27 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,5Hz).

Los espectros de ¹H NMR y/o de masas fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

Descripción 11: 4-Amino-2-metil-8-vinilquinolina (D11)

Una mezcla de D9 (0,54 g), cloruro de litio (0,265 g), tributilvinil-estaño (0,73 g) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,05 g) en dimetilformamida (20 ml) se calentó a 100°C durante 20 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano, se filtró y se separó el disolvente a presión reducida. Se extrajo el residuo con éter dietílico, se evaporaron los extractos a sequedad y el residuo se cromatografió en columna (gel de sílice, eluyente 0 - 10% de metanol [conteniendo 1 % de amoniaco] en diclorometano) para dar el compuesto del epígrafe (0,13 g). ¹H NMR δ: 2,51 (3H, s), 5,39 (1H, d), 5,93 (1H, d), 6,51 (1H, s), 7,14 (2H, brs), 7,40 (1H, m), 7,76 - 7,91 (2H, m), 8,10 (1H, d).

Descripción 12: Ácido 2-metiltioquinolin-4-carboxílico (D12)

Etapas 1: Éster del ácido 2-metiltioquinolin-4-carboxílico y metilo

El éster del ácido 2-cloroquinolin-4-carboxílico y metilo (0,5 g) (DE 3721222) en dimetilformamida (10 ml) se trató con tiometóxido de sodio (0,16 g) y se calentó a 80°C durante 2 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se trituró con diclorometano y se filtró a través de celita. Se redujo el disolvente a 2 ml y se añadió éter de petróleo (40 - 60). El producto precipitado (0,40 g) se separó por filtración para dar el éster del ácido 2-metiltioquinolin-4-carboxílico y metilo, m/z (API⁺): 234 (MH⁺).

Etapas 2: Ácido 2-metiltioquinolin-4-carboxílico

28

El éster del ácido 2-metiltioquinolin-4-carboxílico y metilo (0,40 g) en metanol:hidróxido de sodio 2N (2:1, 45 ml) se calentó a 60°C hasta que se disolvió todo el sólido. Se redujo el volumen del disolvente a 15 ml a presión reducida, y se acidificó con HCl 2N (16 ml). El sólido precipitado (0,40 g) se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del epígrafe (0,39 g). ^1H NMR δ : 2,68 (3H, s), 7,56 (1H, m), 7,75-7,80 (2H, m), 7,96 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 8,55 (1H, d), 13,91 (1H, brs).

Descripción 13: Ácido 2-fluoroquinolin-4-carboxílico (D13)

Etapas 1: Éster del ácido 2-fluoroquinolin-4-carboxílico y metilo

El éster del ácido 2-cloroquinolin-4-carboxílico y metilo (1,14 g) en dimetilsulfona (4,0 g) se trató con fluoruro de potasio (2,5 g) y se calentó a 180°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano:agua (1:1, 200 ml), se separó la fase orgánica, se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente diclorometano) para dar el éster del ácido 2-fluoroquinolin-4-carboxílico y metilo (0,7 g). ^1H NMR δ : 3,99 (3H, s), 7,57 (2H, m), 7,72 (1H, m), 7,95 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,67 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), m/z (API $^+$): 205 (MH $^+$).

Etapas 2: Ácido 2-fluoroquinolin-4-carboxílico

Una solución de éster del ácido 2-fluoroquinolin-4-carboxílico y metilo (0,08 g) en diclorometano (4 ml) se enfrió a -50°C y se añadió tribromuro de boro (0,08 ml). Después de la adición de tribromuro de boro, se calentó la reacción a temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 h. Se volvió a enfriar la mezcla a -50°C, se sofocó con agua (10 ml), se diluyó con diclorometano: agua (1:1, 60 ml), se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a presión reducida, para dar el ácido 2-fluoroquinolin-4-carboxílico (0,02 g) después de trituración con diclorometano/ éter de petróleo. ^1H NMR δ : 7,70 - 7,76 (2H, m), 7,85 - 7,96 (2H, m), 8,65 (1H, d), 14,24 (1H, brs). m/z (API $^+$): 190 (MH $^+$).

Descripción 14: Ácido 4-metiltio-3-acetilbenzoico (D14)

Etapas 1 : Éster del ácido 3-bromo-4-metiltiobenzoico y metilo

Se añadió tiometóxido de sodio (0,42 g) a una solución en agitación del éster de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico y metilo (1,0 g) en dimetilformamida seca (20 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 1 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el éster del ácido 3-bromo-4-metiltiobenzoico y metilo (0,88 g) como un sólido incoloro. m/z (API $^+$): 263 (MH $^+$).

Etapas 2 : Éster del ácido 3-acetil-4-metiltiobenzoico y metilo

29

Se combinaron el éster de ácido 3-bromo-4-metiltiobenzoico y metilo (0,86 g), 1-etoxivinil-tributil-estaño (1,39 ml) y tetrakis-trifenilfosfinpaladio(IV) (0,15 g) en dioxano (50 ml) y se mantuvieron a ebullición durante 24 h. Se enfrió la mezcla, se añadieron agua (10 ml) y ácido clorhídrico conc. (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se filtró a través de celita. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se trituró el residuo con hexano para dar el éster del ácido 3-acetil-4-metiltiobenzoico y metilo (0,45 g) como un sólido amarillo. m/z (API⁺): 225 (MH⁺).

Etapa 3: Ácido 3-acetil-4-metiltiobenzoico

El éster de ácido 3-acetil-4-metiltiobenzoico y metilo (0,43 g) en agua:metanol (1:3, 290 ml) conteniendo hidróxido de sodio (0,2 g), se agitó durante 6 h. Se separó el metanol a presión reducida, y la solución se acidificó con ácido clorhídrico conc. para dar el ácido 3-acetil-4-metiltiobenzoico (0,32 g) después de filtración. m/z (API⁺): 211 (MH⁺).

El compuesto de D14 se usó para preparar el ejemplo 7.

Descripción 15: Ácido 8-fluoro-2-cloroquinolin-4-carboxílico (D15)

Etapa 1 : Ácido 8-fluoro-2-hidroxiquinolin-4-carboxílico

Se combinaron 8-fluoroisatina (*D. Ing. Chim. (Brussels)*, 1982, 64(303), 3,5-6) (13,27 g) y ácido malónico en ácido acético (125 ml) y se mantuvieron a ebullición durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó un precipitado marrón (3,3 g) por filtración. Se evaporaron a sequedad los filtrados y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo/éter dietílico para dar un residuo incoloro (1,5 g). El sólido residual se comparó con el material separado por filtración en etanol (250 ml) y la mezcla se mantuvo a ebullición durante 16 h. Se redujo el volumen del disolvente a aproximadamente 100 ml y el sólido incoloro precipitado se separó por filtración dando el compuesto del epígrafe (1,15 g). ¹H NMR δ: 6,95 (1H, s), 7,19 - 7,28 (1H, m), 7,45 - 7,52 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,3Hz), 12,09 (1 H, brs).

Etapa 2: Ácido 8-fluoro-2-cloroquinolin-4-carboxílico

El hidroxi-ácido de la etapa 1 (0,31 g) se suspendió en cloruro de fosforilo y la mezcla se mantuvo a ebullición durante 3,5 h. Después de enfriar, se añadió la mezcla gota a gota a agua enfriada con hielo y se agitó durante 3 h. El producto precipitado (0,267 g) se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. m/z (API⁺): 224, 226 (MH⁺). ¹H NMR δ: 7,68 - 7,75 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,37- 8,44 (1H, m), 14,15 (1H, brs).

Descripción 16: Ácido 8-fluoro-2-metoxiquinolin-4-carboxílico [D16]

Etapa 1: Éster de ácido 8-fluoro-2-metoxiquinolin-4-carboxílico y metilo

El ácido 8-fluoro-2-cloroquinolin-4-carboxílico (0,986 g) suspendido en diclorometano (50 ml) se trató con dimetilformamida (3 gotas) y cloruro de oxalilo (0,76 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se separó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (50 ml) conteniendo metóxido de sodio (0,54 g) y se agitó durante 16 h. Se separó el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo con agua. El precipitado se recogió por filtración, y se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 10 → 50 % acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del epígrafe (0,184 g) como un sólido incoloro. m/z (API⁺): 235 (MH⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 4,02 (3H, s), 4,14 (3H, s), 7,36 - 7,41 (2H, m), 7,49 (1H, s), 8,37 - 8,41 (1H, m).

10 **Etapla 2: Ácido 8-fluoro-2-metoxiquinolin-4-carboxílico**

El éster de ácido 8-fluoro-2-metoxiquinolin-4-carboxílico y metilo (0,182 g) en metanol (10 ml) conteniendo hidróxido de sodio 2N (0,41 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió en agua, y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 2N. El compuesto del epígrafe precipitado (0,155 g) se recogió por filtración, y se secó. m/z (API⁺): 222 (MH⁺). ¹H NMR δ : 4,02 (3H, s), 7,44 - 7,62 (3H, m), 8,31 (1 H, d).

Descripción 17: Ácido 8-fluoro-2-metilquinolin-4-carboxílico (D17)

Se añadió 7-fluoroisatina (3,0 g) a hidróxido de sodio al 20% (15,6 ml) y se agitó durante 15 min. Se continuó la agitación durante 3 h, se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en agua, y se acidificó con ácido clorhídrico 2N. Se extrajo la reacción con acetato de etilo (x 3), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con éter dietílico para dar el compuesto del epígrafe (0,215 g) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR δ : 2,75 (3H, s), 7,58 - 7,65 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,41 - 8,51 (1H, m), 13,95 (1 H, brs).

Descripción 18: Ácido 8-bromo-2-metilquinolin-4-carboxílico (D18)

Una suspensión de 7-bromoisatina (6,0 g) en acetona (27 ml) se trató con hidróxido de sodio (4,6 g) en agua (23 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 8 h, se enfrió y se redujo el volumen del disolvente a presión reducida hasta aproximadamente 25 ml. La fase acuosa residual se acidificó con HCl conc., se extrajo con acetato de etilo, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (7,2 g) como un sólido amarillo. ¹H NMR δ : 2,85 (3H, s), 7,40 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,05 (1H, dd, J = 1,2, 7,6Hz), 8,79 (1H, dd, J = 1,0, 8,5Hz).

Descripción 19: Ácido 8-etil-2-metilquinolin-4-carboxílico (D19)

Etapla 1: Éster de ácido 8-bromo-2-metilquinolin-4-carboxílico y etilo

Una mezcla en agitación de ácido 8-bromo-2-metilquinolin-4-carboxílico (7,2 g), etanol (150 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml), se mantuvo a ebullición durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó el disolvente a presión reducida, se trató el residuo con agua y se neutralizó con carbonato de potasio sólido. La mezcla neutralizada se extrajo con acetato de etilo, se secaron los extractos (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 30 % éter dietílico/éter de petróleo 60-80) para dar el éster (2,5 g). m/z (API⁺): 294, 296 (MH⁺).

Etapla 2: Éster de ácido 8-etil-2-metilquinolin-4-carboxílico y etilo

Se combinaron el éster de ácido 8-bromo-2-metilquinolin-4-carboxílico y etilo (0,5 g), cloruro de litio (0,216 g), tetraetil-estaño (0,435 g) y cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (0,05 g) en dimetilformamida (20 ml) y se calentaron a 100°C durante 24 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano y se filtró. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 5 % éter dietílico/pentano) para dar el compuesto del epígrafe (0,215 g). m/z (API⁺): 244 (MH⁺).

Etapla 3: Ácido 8-etil-2-metilquinolin-4-carboxílico

El éster de ácido 8-etil-2-metilquinolin-4-carboxílico y etilo (0,205 g) y HCl 5N se combinaron y la solución se sometió a ebullición durante 7 h. Se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,195 g) como un sólido amarillo. m/z (API⁺): 216 (MH⁺), (API⁻): 214 (MH⁺).

Descripción 20: 2,2,2-Tribromo-N-(8-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-acetamida (D20)

Se añadió cloruro de tribromoacetilo (6,05 g) a una suspensión de la quinolina D3 (3,09 g) y trietilamina (2,63 ml) en diclorometano (175 ml). Después de 30 min se lavó la mezcla con agua (x 2) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (7,85 g), después de trituración con éter dietílico/pentano, como un sólido amarillo-naranja. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,88 (3H, s), 7,48 - 7,61 (3H, m), 8,25 (1H, s).

Descripción 21: Éster de ácido 5-amino-2-(4-metoxi-fenoxi)benzoico y metilo (D21)

Etapla 1: Éster de ácido 2-(4-metoxi-fenoxi)-5-nitro-benzoico y metilo

El ácido 2-(4-metoxi-fenoxi)-5-nitro-benzoico (2,5 g), (DE 2058295) en metanol (75 ml) conteniendo ácido sulfúrico concentrado (3 gotas) se mantuvo a ebullición du-

2
M

rante 16 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el éster de ácido 2-(4-metoxi-fenoxi)-5-nitro-benzoico y metilo (2,50 g). m/z (API^+): 304 (MH^+).

5 **Etapla 2: Éster de ácido 5-amino-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzoico y metilo.**

El compuesto de la etapa 1 (2,3 g) en metanol (150 ml) conteniendo Pd al 10% sobre carbono (0,5 g) se hidrogenó bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Se filtró la mezcla (kieselguhr) y se separó el disolvente del filtrado a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (2,0 g) como un aceite amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,69 (2H, brs}, 3,77 (6H, s), 6,76 - 6,87 (6H, m), 7,19 (1H, d, $J = 2$, 5Hz).

Este compuesto se usó para preparar el ejemplo 67.

Descripción 22: 2,2,2-Tribromo-N-(6,8-difluoro-2-metil-quinolin-4-il)acetamida (D22)

El compuesto del epígrafe (1,66 g) se preparó a partir de la quinolina D2 (0,75 g) y cloruro de tribromoacetilo de acuerdo con el método de D20. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,08 (3H, s), 7,43 - 7,51 (2H, m), 8,37 (1H, s).

Descripción 23: 2,2,2-Tribromo-N-(5,8-difluoro-2-metil-quinolin-4-il)acetamida (D23)

El compuesto del epígrafe (1,83 g) se preparó a partir de la quinolina D1 (0,75 g) y cloruro de tribromoacetilo (0,84 ml) de acuerdo con el método de D20. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,82 (3H, s), 7,13-7,24 (1H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 8,53 (1H, s).

Descripción 24: 2,2,2-Tricloro-N-(6,8-difluoro-2-metil-quinolin-4-il)acetamida (D24)

El compuesto del epígrafe (1,83 g) se preparó a partir de la quinolina D2 (0,60 g) y cloruro de tricloroacetilo (0,38 ml) de acuerdo con el método de D20. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,81 (3H, s), 7,16 - 7,21 (1H, m), 7,26 - 7,35 [1H, m), 8,15 (1H, s).

Descripción 25: 2,2,2-Tricloro-N-(8-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)acetamida (D25)

El compuesto del epígrafe (0,64 g) se preparó a partir de la quinolina D3 (0,35 g) y cloruro de tricloroacetilo (0,24 ml) de acuerdo con el método de D20. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,83 (3H, s), 7,16 - 7,21 (1H, m), 7,43 - 7,56 (3H, m), 8,18 (1H, s).

Descripción 26: 4-Metoxi-3-metilsulfanilmetil-fenilamina (D26)

Etapla 1: 1-Metoxi-2-metilsulfanilmetil-4-nitro-benceno

Se añadió tiometóxido de sodio (0,469 g) a una solución de bromuro de 2-metoxi-5-nitrobencilo (1,5 g) en dimetilformamida (25 ml). Se agitó la mezcla durante

16 h, se separó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (1,2 g) como un sólido amarillo.

Etapas 2: 4-Metoxi-3-metilsulfanilmetil-fenilamina

5 Se añadió ditionito de sodio (3,264 g) a una solución de 1-metoxi-2-metilsulfanilmetil-4-nitrobenceno (0,8 g), e hidrógenocarbonato de sodio (1,57 g) en metanol:agua (1:1, 200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,23 g) como un aceite marrón. m/z (API^+): 184 (MH^+).

El compuesto D26 se usó para preparar el ejemplo 80.

Descripción 27: Éster de ácido 5-amino-2-etil-benzoico y metilo (D27)

Etapas 1: Éster de ácido 2-etil-5-nitrobenzoico y metilo

15 El éster de ácido 2-bromo-5-nitrobenzoico y metilo (1,0 g), cloruro de litio (0,49 g), tetraetil-estaño (0,96 g) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,1 g) se combinaron en dimetilformamida (20 ml) y se calentaron a 100°C durante 8 h. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/éter de petróleo 30:70) para dar el compuesto del epígrafe (0,45 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,10 (2H, q, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,96 (3H, s), 7,47 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,27 (1H, dd, $J = 2,5, 8,5\text{Hz}$), 8,73 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$).

Etapas 2: Éster de ácido 5-amino-2-etil-benzoico y metilo

25 El compuesto de la etapa 1 (0,45 g) en metanol (50 ml) conteniendo HCl 2N (4 ml) se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno (25°C , 3,4 atm) durante 1 h. Se filtró la mezcla (kieselguhr), el filtrado neutralizado con hidróxido de sodio (4 ml, 2N) se redujo a sequedad y el residuo se extrajo con diclorometano. Los extractos de diclorometano se secaron (MgSO_4) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,30 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,85 (2H, q, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,57 (2H, brs), 3,87 (3H, s), 6,76 (1H, dd, $J = 2,5, 8,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$).

El compuesto D27 se usó para preparar el ejemplo 68.

Descripción 28: 5-Amino-N-ciclopropilmetil-2-etil-benzamida (D28)

Etapas 1: Ácido 2-etil-5-nitrobenzoico

35 El éster de ácido etil-5-nitrobenzoico y metilo (1,0 g) en metanol/hidróxido de sodio 2N (60 ml, 1:1) se agitó durante 1 h a 60°C . Se separó la mitad del disolvente a

10

presión reducida, se diluyó el residuo con agua (20 ml), se lavó con diclorometano y la fase acuosa se acidificó con HCl 2N. La fase ácida se extrajo con diclorometano, los extractos reunidos se secaron (MgSO_4) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,45 g) como un sólido incoloro. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,19 (2H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,52 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,33 (1H, dd, $J = 2,5, 8,4\text{Hz}$), 8,90 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$).

Etapas 2: N-Ciclopropilmetil-2-etil-5-nitro-benzamida

Ácido 2-etil-5-nitrobenzoico (0,40 g), EDC.HCl (0,45 g), ciclopropilmetilamina (0,17 g) e hidroxibenzotriazol (0,04 g) se combinaron en dimetilformamida (10 ml) y se agitaron durante 18 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con HCl 2N y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,4 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,31 (2H, m), 0,59 (2H, m), 1,09 (1H, m), 1,28 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,92 (2H, m), 3,33 (2H, m), 5,97 (1H, brs), 7,45 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,20 (2H, m).

Etapas 3: 5-Amino-N-ciclopropilmetil-2-etil-benzamida

El compuesto del epígrafe (0,32 g) se preparó a partir de N-ciclopropilmetil-2-etil-5-nitro-benzamida (0,40 g) de acuerdo con el método de D21, etapa 2. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0,26 (2H, m), 0,54 (2H, m), 1,03 (1H, m), 1,18 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,67 (2H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,28 (2H, m), 5,85 (1H, brs), 6,69 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$).

El compuesto de D28 se usó para preparar el compuesto del ejemplo 37.

Descripción 29: 6-Amino-2-metilaminobenzoxazol (D29)

Etapas 1: 2-Metilamino-6-nitrobenzoxazol

2-Metilaminobenzoxazol (2,0 g) presentado por Hetzheim, Annemarie; Schlaak, G.; Kerstan, Christa, *Pharmazie*, (1987), 42, 80 se añadió en porciones a ácido nítrico concentrado (15 ml) a temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo troceado/hidrógenocarbonato de sodio con agitación vigorosa. El compuesto del epígrafe precipitado (1,76 g) se recogió por filtración, y se secó en vacío a 40°C . m/z (API^+): 194 (MH^+).

Etapas 2: 6-Amino-2-metilaminobenzoxazol

El compuesto del epígrafe (1,31 g) se preparó a partir de 2-metilamino-6-nitrobenzoxazol (1,50 g) de acuerdo con el método de D21, etapa 2. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,07 (3H, d, $J = 3,4\text{Hz}$), 6,52 (1H, dd, $J = 2,1, 8,2\text{Hz}$), 6,65 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,15 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$).

El compuesto de D29 se usó para preparar el compuesto del ejemplo 73.

Descripción 30: (E)-3-(5-Amino-2-metoxi-fenil)-N-metil-acrilamida (D30).

Etapas 1: (E)-3-(5-Nitro-2-metoxi-fenil)-N-metil-acrilamida.

El ácido (E)-3-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-acrílico (*Egypt. J. Pharm. Sci.*, (1996), 37, 71-84), (1,0 g) en dimetilformamida (5 ml) se trató con EDC.HCl (0,86 g), N-hidroxibenzotriazol (0,1 g) y metilamina (2M en tetrahidrofurano 3 ml) y se agitó durante 18 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con HCl 2N, hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. Después de secar (MgSO₄), se separó el disolvente a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en columna (gel de sílice, 5 % metanol: diclorometano) para dar el compuesto del epígrafe (0,75 g). ¹H NMR δ: 2,71 (3H, d, J = 4,7Hz), 4,01 (3H, s), 6,71 (1H, d, J = 15,9Hz), 7,30 (1 H, d, J = 9,2Hz), 7,62 (1H, d, J = 15,9Hz), 8,09 (1H, m), 8,25 (1 H, dd, J = 2,8, 9,2Hz), 8,36 (1 H, d, J = 2,8Hz).

Etapas 2: (E)-3-(5-Amino-2-metoxi-fenil)-N-metil-acrilamida

(E)-3-(5-Nitro-2-metoxi-fenil)-N-metil-acrilamida (0,75 g) y sulfuro de sodio (1,0 g) se combinaron en 1,4-dioxano/agua (1:1, 20 ml) y se calentaron a 80°C durante 3 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se extrajo el residuo con 10% metanol/diclorometano y se filtró el extracto. Se evaporó a sequedad el filtrado y se sometió el residuo a cromatografía en columna (gel de sílice, 5 % metanol: diclorometano) para dar el compuesto del epígrafe (0,50 g). ¹H NMR δ: 2,68 (3 H, d, J = 4,8Hz), 3,71 (3H, s), 6,44 (1H, d, J = 15,9Hz), 6,60 (1H, dd, J = 2,8, 9,2Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,8Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,9Hz), 8,00 (1H, m).

El compuesto de D30 se usó para preparar el compuesto del ejemplo 38.

Descripción 31: Ácido 3-cloro-4-metanosulfoniloxibenzoico (D31)

Hidróxido de sodio (1,67 g) y ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (3,0 g) en agua (30 ml) se agitaron hasta disolución completa. Se añadió anhídrido metanosulfónico (3,33 g) en diclorometano (15 ml) con enfriamiento (baño de hielo) y se agitó la mezcla durante 48 h. Se separó la fase orgánica y se acidificó la fase acuosa con HCl conc. Se separó el precipitado sólido incoloro por filtración, se lavó con agua y se cristalizó en metanol para dar el compuesto del epígrafe (1,85 g) como un sólido incoloro. m/z (API⁺): 249, 251 (MH⁺).

El compuesto de D31 se usó para preparar el compuesto del ejemplo 83.

Descripción 32: 5-Amino-N-ciclopropilmetil-2-metoxi-benzamida

Etapas 1: N-ciclopropilmetil-2-metoxi-5-nitrobenzamida

Una solución de ácido 2-metoxi-5-nitrobenzoico (4,9 g) (*Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1936, 737) y ciclopropilmetilamina (1,75 g) en dimetilformamida se trató con N-hi-

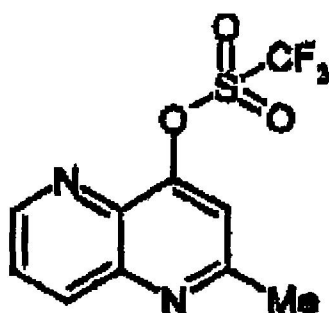
droxibenzotriazol (0,2 g) y EDC.HCl (4,74 g). Se agitó la mezcla durante 24 h. Se añadió hidrógenocarbonato de sodio saturado, se agitó la mezcla durante 3 h y se recogió el precipitado como el compuesto del epígrafe (6,95 g). m/z (API⁺): 251 (MH⁺).

Etapla 2: 5-Amino-N-ciclopropilmetil-2-metoxi-benzamida

- 5 Se preparó (2,57 g) a partir de N-ciclopropilmetil-2-metoxi-5-nitrobenzamida (3,6 g) de acuerdo con el método de D21, etapa 2. m/z (API⁺): 231 (MH⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,26 (2H, m), 0,51 - 0,55 (2H, m), 3,33 (1H, m), 3,55 (2H, brs), 3,90 (3H, s), 6,79 (2H, m), 7,56 (1H, dd, d = 0,5, 2,8Hz), 8,08 (1 H, brs).

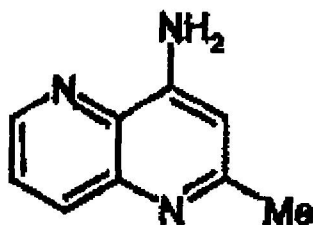
El compuesto de D32 se usó para la preparación de los ejemplos 32, 39 y 57.

- 10 **Descripción 33: Éster de ácido trifluorometanosulfónico y 2-metil-[1,5]naftiridin-4-ilo (D33)**



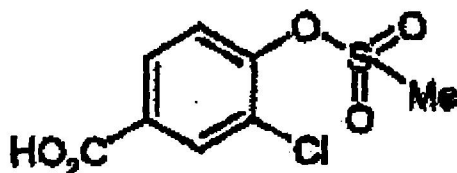
- Una suspensión de 4-hidroxi-2-metil-[1,5]-naftiridina contaminada con 4-hidroxi-2-metil-[1,7]-naftiridina (1,0 g) (*J. Royal Netherlands Chem. Soc.* 1976, **95**, 220) en DCM (45 ml) se trató secuencialmente con 2,6-lutidina (1,2 ml), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,075 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (1,2 ml). Una vez que la adición final fue completa, se agitó la mezcla durante 30 min, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20 % acetato de etilo en pentano) para dar, después de reunir las fracciones apropiadas, el compuesto del epígrafe (0,588 g) como un sólido incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,84 (3H, s), 7,42 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 8,37 (1H, dd), 9,04 (1H, m).
- 20

Descripción 34: 4-Amino-2-metil-[1,5]-naftiridina (D34)



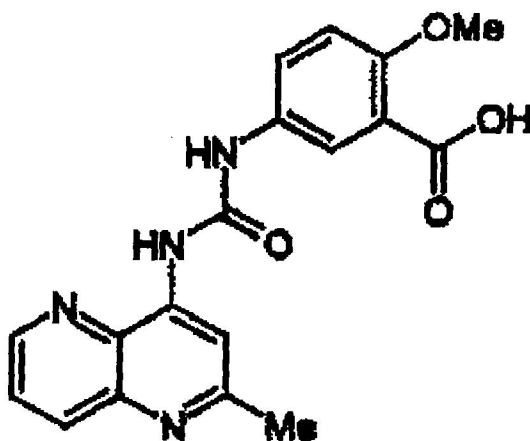
El compuesto D33 (2,2 g) e hidrocloreto de n-propilamina (2,34 g) se combinaron en piridina (75 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 8 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en hidróxido de sodio 2N y se extrajo con éter dietílico (x 3) y DCM (x 2). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con pentano para dar el compuesto del epígrafe (1,32 g) como un sólido naranja pálido. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,60 (3H, s), 5,44 (2H, bs), 6,66 (1H, s), 7,54 (1H, dd), 8,17 (1H, dd), 8,67 (1H, m).

Descripción 35: Ácido 3-cloro-4-metanosulfoniloxibenzoico (D35)



Hidróxido de sodio (1,67 g) y ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (3,0 g) se combinaron en agua (30 ml) y se agitaron hasta disolución completa. Se añadió anhídrido metanosulfónico (3,33 g) en DCM (15 ml) con enfriamiento (baño de hielo) y se agitó la mezcla durante 48 h. Se separó la fase orgánica y se acidificó la fase acuosa con HCl conc. Se separó el precipitado sólido incoloro por filtración, se lavó con agua y se recristalizó en metanol para dar el compuesto del epígrafe (1,85 g) como un sólido incoloro. m/z (API^+): 249, 251 (MH^+).

Descripción 36: Ácido 2-metoxi-5-[3-[2-metil-[1,5]-naftiridin-4-il]ureido]benzoico (D36)

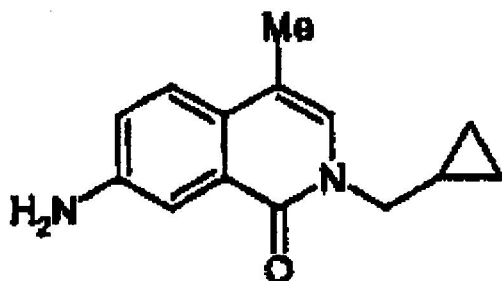


El compuesto del ejemplo 1 (0,155 g) se añadió a hidróxido de sodio (0,09 g) en metanol acuoso al 10 % y se calentó a 80°C durante 6 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió la goma en agua (3 ml) y se acidificó con HCl 2N para dar

el compuesto del epígrafe (0,09 g) después de filtración y lavado con agua y éter dietílico. ^1H NMR δ : 2,88 (3H, s), 3,81 (3H, s), 7,15 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,11 (1H, m), 8,62 (2H, m), 9,14 (1H, m), 10,53 (1H, s), 10,68 (1H, s).

Descripción 37: 7-Amino-2-ciclopropilmetil-4-metil-2H-isoquinolin-1-ona (D37)

5 **Etapla 1: 4-Metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



Una solución de 4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,0 g) (*J. Med. Chem.*, 1988, 31, 433) en ácido sulfúrico conc. (5 ml) se añadió gota a gota durante 20 min a una solución enfriada con hielo de nitrato de potasio (0,678 g) en ácido sulfúrico conc. (5 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min más enfriando con hielo. Se añadió gota a gota la mezcla sobre hielo (150 g) con agitación. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del sub-epígrafe (0,95 g). ^1H NMR δ : 1,28 (3H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 3,14 - 3,28 (1H, m), 3,52 (2H, m), 7,67 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,29 (1H, s), 8,35 (1H, dd, $J = 2,5, 8,4\text{Hz}$), 8,55 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$).

15 **Etapla 2: 2-Ciclopropilmetil-4-metil-7-nitro-2H-isoquinolin-1-ona**

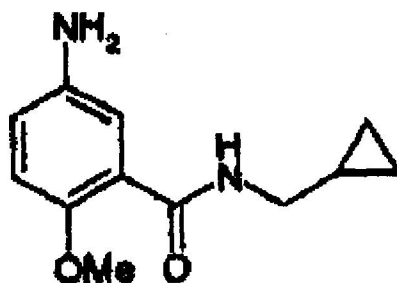
A 4-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,90 g) en DMF (30 ml), se añadió en porciones hidruro de sodio (0,212 g, suspensión al 60 % en aceite). Se agitó la mezcla durante 1 h, después se trató con bromuro de ciclopropilmetilo (0,72 g). Se agitó la mezcla durante 4 h, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, DCM) para dar el compuesto del sub-epígrafe (0,22 g) como un sólido amarillo. ^1H NMR δ : 0,43 - 0,54 (4H, m), 1,26 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,84 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,70 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 8,50 (1H, dd, $J = 2,5, 8,9\text{Hz}$), 8,98 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$).

25 **Etapla 3: 5-Amino-2-ciclopropilmetil-4-metil-2H-isoquinolin-1-ona**

2-Ciclopropilmetil-4-metil-7-nitro-2H-isoquinolin-1-ona (0,20 g) en etanol (20 ml) conteniendo 10 % Pd/C se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante 4 h. La mezcla se filtró (kieselguhr) y se separó el disolvente para dar el compuesto del epígrafe (0,195 g). ^1H NMR δ : 0,33 - 0,48 (4H, m), 1,19 (1H, m), 2,15 (3H, s), 3,73 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 5,22

(2H, bs), 6,97 (1H, s), 7,02 (1H, dd, J = 2,5, 8,7Hz), 7,39 (2H, m).

Descripción 38: 5-Amino-N-ciclopropilmetil-2-metoxi-benzamida (D38)



Etapa 1: N-ciclopropilmetil-2-metoxi-5-nitrobenzamida

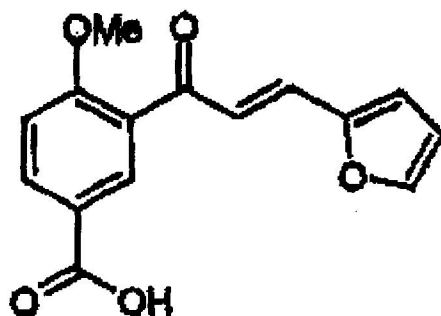
5 Una solución de ácido 2-metoxi-5-nitrobenzoico (4,9 g) (*Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1936, 737) y ciclopropilmetilamina (1,75 g) en dimetilformamida se trató con N-hidroxibenzotriazol (0,2 g) y EDC.HCl (4,74 g). Se agitó la mezcla durante 24 h. Se añadió hidrógenocarbonato de sodio saturado, se agitó la mezcla durante 3 h y se recogió el precipitado como el compuesto del epígrafe (6,95 g). m/z (API⁺): 251 (MH⁺).

10 **Etapa 2: 5-Amino-N-ciclopropilmetil-2-metoxi-benzamida**

Se preparó (2,57 g) a partir de N-ciclopropilmetil-2-metoxi-5-nitrobenzamida (3,6 g) de acuerdo con el método de D21, etapa 2. m/z (API⁺): 231 (MH⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,26 (2H, m), 0,51 - 0,55 (2H, m), 3,33 (1H, m), 3,55 (2H, brs), 3,90 (3H, s), 6,79 (2H, m), 7,56 (1H, dd, d = 0,5, 2,8Hz), 8,08 (1 H, brs).

15 El compuesto de D38 se usó para la preparación del ejemplo 83.

Descripción 39: Ácido 3-((E)-3-furan-2-il-alanoil)-4-metoxi-benzoico (D39)



Etapa 1: Éster de ácido 3-(2-bromo-etanoil)-4-metoxi-benzoico y etilo

20 El éster de ácido 3-acetil-4-metoxi benzoico y etilo (5,0 g) en diclorometano (100 ml) se trató con bromo (1,1 ml) en diclorometano (100 ml) gota a gota durante 3 h enfriando con hielo. Se agitó entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h, se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía (gel de sílice, eluyente diclorometano) para dar el compuesto del epí-

grafe (4,4 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,02 (3H, s), 4,37 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,56 (2H, s), 7,04 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,21 (1H, dd, $J = 2,4, 8,8\text{Hz}$), 8,47 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

Etapla 2: Bromuro de (5-etoxicarbonil-2-metoxi-benzil)-trifenil-fosfonio

5 El éster de ácido 3-(2-bromo-etanoil)-4-metoxi-benzoico y etilo (0,60 g) en acetónitrilo (10 ml) se trató con trifenilfosfina (0,52 g) durante 4 h. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano seguido por 5% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del epígrafe (0,63 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,21 (3H, s), 4,31 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,28 (2H, d, $J = 10,8\text{Hz}$), 1,07 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,63 - 7,80 (9H, m), 7,89 - 7,99 (6H, m), 8,20 (1H, dd), 8,28 (1H, s).

Etapla 3: Éster de ácido (E)-3-furan-2-il-alanoil)-4-metoxi-benzoico y etilo

Una mezcla de la sal de fosfonio de la etapa 2 (1,0 g), furfuraldehído (1 ml) y carbonato de potasio (0,35 g) en diclorometano/agua (10 ml, 1:1) conteniendo hidrógenosulfato de tetrabutil-amonio (0,05 g), se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), se separó la fase orgánica, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente diclorometano) para dar el compuesto del epígrafe (0,40 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,96 (3H, s), 4,36 (2H, q, $J = 6,8\text{Hz}$), 6,50 (1H, m), 6,69 (1H, d, $J = 3,6\text{Hz}$), 7,02 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J = 15,6\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J = 15,6\text{Hz}$), 7,51 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 8,16 (1H, dd, $J = 8,8, 2\text{Hz}$), 8,27 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$).

Etapla 4: Ácido ((E)-3-furan-2-il-alanoil)-4-metoxi-benzoico

25 El éster de ácido ((E)-3-furan-2-il-alanoil)-4-metoxi-benzoico y etilo (0,047 g) en metanol (5 ml) conteniendo hidróxido de sodio 2N (1 ml) se calentó a 50°C durante 15 min. Se redujo el volumen de disolvente a 1 ml y se acidificó con ácido clorhídrico 2N. Después de diluir con agua (10 ml), se recogió el producto precipitado por filtración (20 mg). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6,51 (1H, d), 6,69 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,19 (1H, d, $J = 15,6\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J = 15,6\text{Hz}$), 7,52 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,34 (1H, s).

Este compuesto se usó para preparar el ejemplo 31.

La 4-amino-8-cloro-2-metilquinolina es un compuesto conocido usado para la preparación del ejemplo 45, *Indian J. Chem., Sect. B* (1978), **16B**(4), 329.

La 4-amino-2,8-dimetilquinolina es un compuesto conocido usado para la pre-

paración del ejemplo 44, WO 92/22533.

La 4-amino-2,6-dimetilquinolina es un compuesto conocido usado para la preparación del ejemplo 42, *Dokl. Bolg. Akad. Nauk* (1977), **30**(12), 1725-8.

La 4-amino-2-N,N-dimetilaminoquinolina es un compuesto conocido usado para la preparación del ejemplo 65 *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) (1986), **319**(4), 347-54.

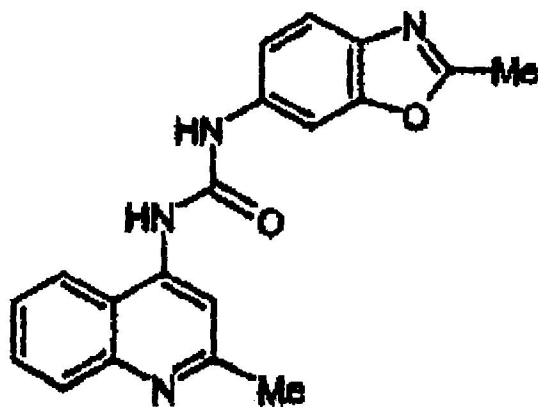
El éster del ácido 5-amino-2-etoxi-benzoico y etilo es un compuesto conocido usado para la preparación del ejemplo 71, *Prakt. Akad. Athenon* (1981), **55**(A-B), 211-33.

El 6-amino-2-metilbenzotiazol es un compuesto conocido usado para la preparación del ejemplo 72, *Syntesis*, (1978), (5), 363.

La 4-amino-2-metilquinolina es un compuesto comercialmente disponible usado para la preparación de los ejemplos 6 y 54.

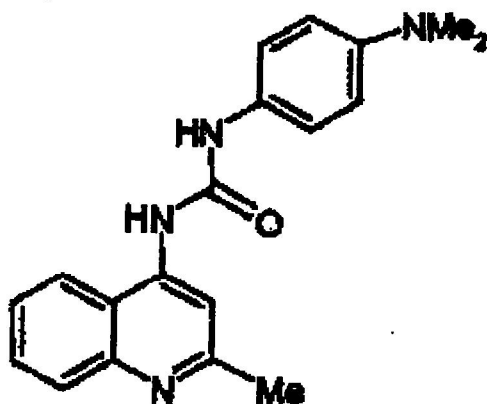
El ácido 2-metoxi-4-quinolin-carboxílico es un compuesto conocido usado para la preparación de los ejemplos 36 y 79, WO 92/12150.

Ejemplo 1: 1-[2-Metilbenzoxazol-6-il]-3-(2-metilquinolin-4-il)urea



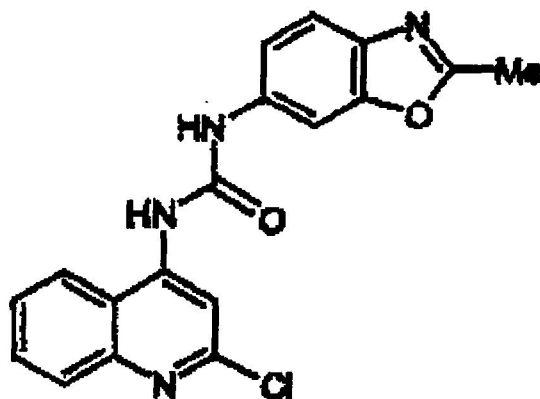
Una suspensión de 4-amino-2-metilquinolina (0,158 g) en diclorometano (10 ml) se añadió a una solución de carbonil-diimidazol (0,162 g) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla durante 2,5 h, se separó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en dimetilformamida (15 ml). Se añadió 6-amino-2-metilbenzoxazol (0,148 g) (*Res. Inst. Drugs, Modra, Slovakia. Collect. Czech. Chem. Commun.* (1996), **61**, 371-380) y se calentó la mezcla a 100°C durante 1 h. Se separó el disolvente a presión reducida y se trituró con éter dietílico y metanol para dar el compuesto del epígrafe (0,035 g) como un sólido incoloro. ^1H NMR δ : 2,59 (3H, s), 2,60 (3H, s), 7,24 (1H, dd, $J = 1,9, 8,5\text{Hz}$), 7,58 - 7,63 (2H, m), 7,73 (1 H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,89 (1 H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 8,06 (1 H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 8,13 - 8,15 (2H, m), 9,22 (1H, brs), 9,55 (1H, brs). m/z (API^+): 333 (MH^+).

Ejemplo 2: 1-(4-Dimetilaminofenil-3-(2-metilquinolin-4-il)urea



Se añadió isocianato de 4-N,N-dimetilaminofenilo (0,162 g) a una solución en agitación de 4-amino-2-metilquinolina (0,158 g) en diclorometano (20 ml) conteniendo
5 4-N,N-dimetilaminopiridina (2 mg). Se agitó la mezcla durante 16 h bajo argón, se diluyó con éter dietílico (20 ml) y se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del epígrafe (0,146 g) como un sólido incoloro. ¹H
NMR δ: 2,61 (3H, s), 2,86 (6H, s), 6,74 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,33 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,58
(1H, t, J = 7,0Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,13 (1H, d, J =
10 8,5Hz), 8,15 (1H, s), 8,98 (1H, s), 9,04 (1H, s).

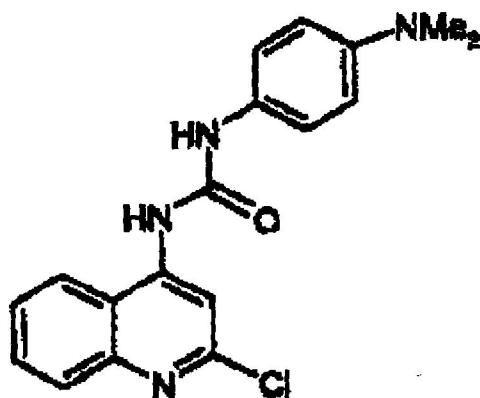
Ejemplo 3: 1-(2-Metilbenzoxazol-6-il)-3-(2-cloroquinolin-4-il)urea



2-Cloro-4-clorocarbonilquinolina (0,5 g), preparada por métodos estándares a partir de ácido 2-cloroquinolin-4-carboxílico, se añadió a azida de sodio en dioxano
15 acuoso (2,1 ml, 1:3) a 0°C. Se añadió entonces acetona y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió agua (10 ml), se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó al aire para dar 2-cloroquinolin-4-carbonil-azida (0,455 g). La azida (0,232 g) en tolueno
(10 ml) se calentó desde temperatura ambiente hasta 75°C y después se continuó calentando durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 6-amino-
20 2-metilbenzoxazol (0,148 g) en diclorometano (15 ml) conteniendo 4-N,N-dimetilamino-

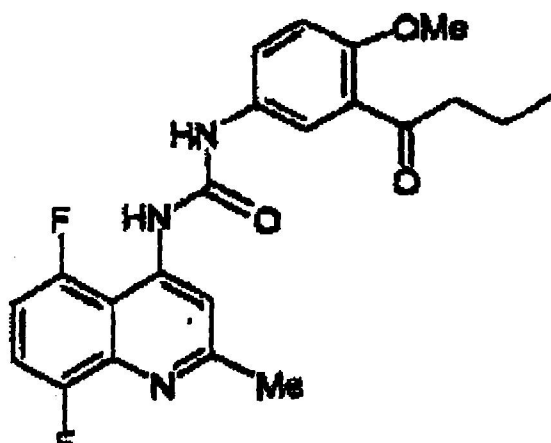
piridina (20 mg) y se agitó la mezcla durante 16 h. El precipitado sólido se separó por filtración para dar un sólido (0,25 g). Por cromatografía en columna (gel de sílice, mezclas de diclorometano/metanol/amoniaco) se obtuvo el compuesto del epígrafe (0,072 g). ^1H NMR δ : 52,60 (3H, s), 7,25 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,73 (1H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 7,84 [1H, t, $J = 6,7\text{Hz}$], 7,91 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 8,05 (1H, s), 8,20 (1H, d, $J = 8,25\text{Hz}$), 8,28 (1H, s), 9,49 (1H, s), 9,61 (1H, s). M/z (API^+): 353, 355(MH^+).

Ejemplo 4: 1-(4-N,N-Dimetilaminofenil)-3-(2-cloroquinolin-4-il)urea



A partir de 2-cloroquinolin-4-carbonil-azida (1,5 g), (véase el ejemplo 3) y 4-N,N-dimetilfenilendiamina (0,88 g) se preparó el compuesto del epígrafe según el método del ejemplo 3. ^1H NMR δ : 2,87 (6H, s), 6,75 (2H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,33 (2H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,67 - 7,99 (4H, m), 8,17 - 8,31 (3H, m), 9,05 (1H, s), 9,34 (1H, s). m/z (API^+): 341, 343 (MH^+).

Ejemplo 5: 1-(3-Butiril-4-metoxifenil)-3-(5,8-difluoroquinolin-4-il)urea

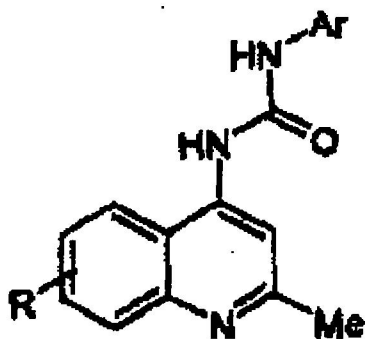


A una suspensión de ácido 3-butiril-4-metoxibenzoico (0,111 g) en tolueno (4 ml), se añadieron trietilamina (0,21 ml) y difenilfosforil-azida (0,11 ml). Se agitó la mezcla durante 16 h, se añadió la quinolina D1 (0,097 g) y se mantuvo la mezcla a ebullición durante 4 h. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10 % de metanol conteniendo 1 % de amo-

nio:diclorometano) para dar el compuesto del epígrafe (0,02 g). ^1H NMR δ : 0,74 (3H, m), 1,42 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,74 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,70 (3H, s), 6,99 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,17 (1H, m), 7,33 - 7,53 (3H, m), 8,15 (1H, s), 8,67 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$), 9,78 (1H, s), m/z (API $^+$): 414 (MH $^+$).

5 Ejemplos 6 - 20, 64, 83

Se prepararon por métodos estándares ilustrados por el ejemplo 5 usando los apropiados aminoquinolina y ácido carboxílico.



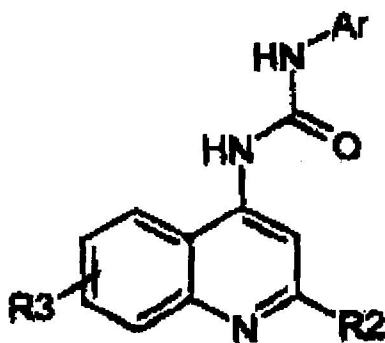
Ejemplo	Quinolina usada	R	Ar	Rendimiento	MS (API+)
6	-	H	3-Br, 4-SMeC ₆ H ₃	22 %	MH+ 402, 404
7	D2	6,8-diF	4-MeS, 3-COMe-C ₆ H ₃	2,8 %	MH+ 402
8	D3	8-F	4-MeO, 3-CN-C ₆ H ₃	84 %	MH+ 351
9	D1	5,8-diF	4-MeO, 3-COMe-C ₆ H ₃	52 %	MH+ 386
10	D1	5,8-diF	4-Cl, 3-COMe-C ₆ H ₃	45 %	MH+ 390
11	D3	8-F		56 %	MH+ 351
12	D2	6,8-diF		5 %	MH+ 369
13	D3	8-F	4-MeO, 3-COPr-C ₆ H ₃	38 %	MH+ 396
14	D2	6,8-diF	3-Cl, 4-OEt-C ₆ H ₃	22 %	MH+ 393
15	D2	6,8-diF	3-MeO, 4-Me-C ₆ H ₃	2 %	MH+ 358
16	D1	5,8-diF		5 %	MH+ 369
17	D4	5,6-diF		7 %	MH+ 369

18	D5	5,7-diF		10 %	MH+ 369
19	D6	6-Cl		18 %	MH+ 366, 368
20	D7	7,8-diF		3 %	MH+ 369
64	D1	5,8-diF		32 %	MH+ 422
83	D1	5,8-diF		37 %	MH+ 442

Los espectros de ¹H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

Ejemplos 21 - 38, 79

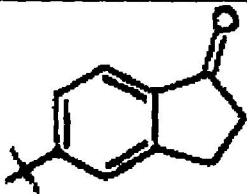
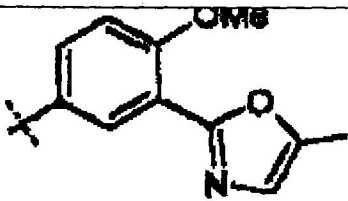
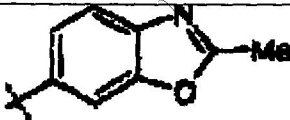
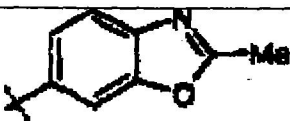
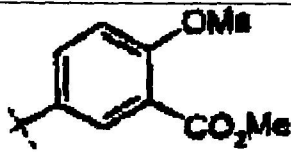
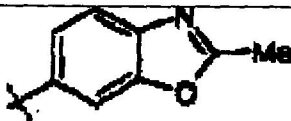
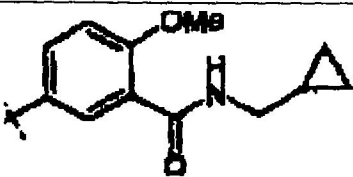
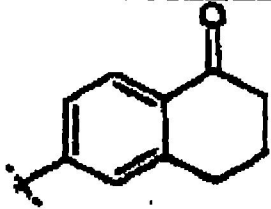
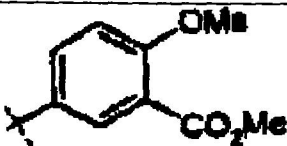
Se prepararon por métodos estándares ilustrados por el ejemplo 5 usando los apropiados ácido quinolin-carboxílico y anilina.

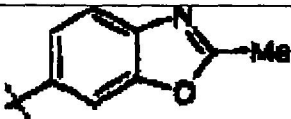
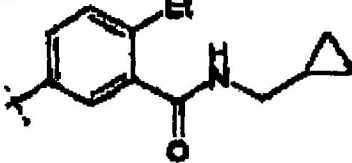
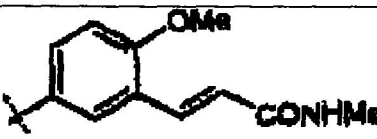
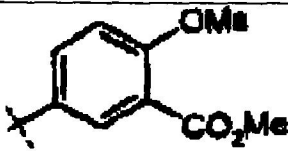


5

Ejemplo	Quinolina	R ²	R ³	Ar	Rendimiento	MS (API+)
21	D19	Me	8-Et	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	14 %	MH+ 349
22	D17	Me	8-F		83 %	MH+ 364

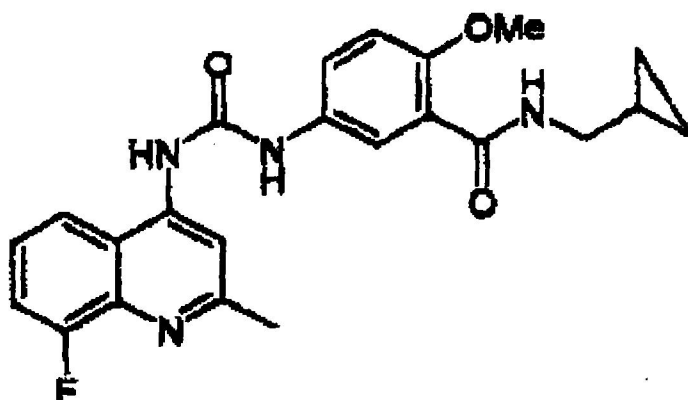
46

23	D17	Me	8-F		51 %	MH+ 350
24	D17	Me	8-F	4-CO ₂ Et-C ₆ H ₄	32 %	MH+ 368
25	D17	Me	8-F		25 %	MH+ 407
26	D13	F	H		30 %	MH+ 337
27	D13	F	H	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	8 %	MH+ 324
28	D12	SMe	H		80 %	MH+ 365
29	D15	Cl	8-F		46 %	MH+ 404
30	D15	Cl	8-F	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	44 %	MH+ 359
31	D15	Cl	8-F		61 %	MH+ 371
32	D16	OMe	8-F		55 %	MH+ 439
33	D16	OMe	8-F		93 %	MH+ 380
34	D16	OMe	8-F		54 %	MH+ 400

35	D16	OMe	8-F	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	28 %	MH+ 355
36	conocida	OMe	H		66 %	MH+ 349
37	D17	Me	8-F		95 %	MH+ 421
38	D17	Me	8-F		43 %	MH+ 409
79	conocida	OMe	H		40 %	MH+ 382

Los espectros de ¹H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

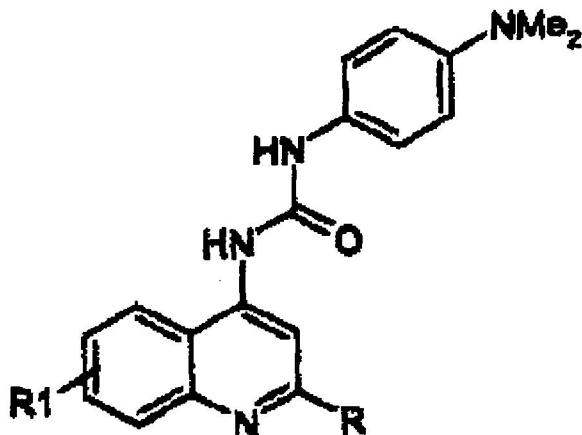
Ejemplo 39: Hidrocloruro de N-ciclopropilmetil-5-[3-(8-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-ureido]-2-metoxi-benzamida



- 5 El compuesto del epígrafe (0,265 g) como base libre se preparó a partir del ácido D17 (0,205 g) y 5-amino-N-ciclopropilmetil-2-metoxi-benzamida (0,22 g) de acuerdo con el método del ejemplo 5. La sal hidrocloruro (0,095 g) se preparó a partir de la base libre (0,10 g) disolviendo en metanol y tratando con HCl en éter. m/z (API⁺): 423 [MH⁺]. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0,24 - 0,26 (2H, m), 0,41 - 0,46 (2H, m), 0,99 - 1,10 (1H, m), 2,82 (3H, s), 3,19 (1H, t, J = 6,5Hz), 3,89 (3H, s), 7,16 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,67 (1H, dd, J = 2,8, 8,9Hz), 7,74 (1H, m), 7,84 - 7,92 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,25 (1H, t), 8,60 (1H, s), 8,95 (1H, brd), 11,04 (1 H, brs), 11,17 (1H, brs).
- 10

Ejemplos 40 - 49, 65, 82

Se prepararon por métodos estándares ilustrados bien por el ejemplo 2 o a continuación por el ejemplo 40, usando los apropiados aminoquinolina e isocianato.

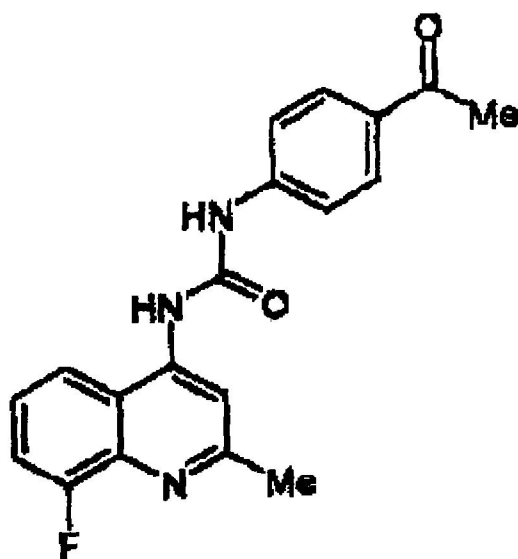


- 5 La amina D1 (0,097 g) se añadió a hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 0,024 g) en dimetilformamida (5 ml). Después de 1 h la evolución de gas había cesado y se añadió 4-dimetilaminofenil-isocianato (0,081 g) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla y el producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para obtener el producto deseado (0,14 g).

Ejemplo	Quinolina usada	Método	R	R ¹	Rendimiento	MS (API+)
40	D1	40	Me	5,8-diF	80 %	MH+ 357
41	D1	40	Me	7,8-diF	73 %	MH+ 357
42	conocida	2	Me	6-Me	30 %	MH+ 335
43	D1	40	Me	6,7-diF	33 %	MH+ 357
44	conocida	2	Me	8-Me	66 %	MH+ 335
45	conocida	2	Me	8-Cl	53 %	MH+ 355
46	D11	40	Me	8-Cl-7-Me	23 %	MH+ 369, 371
47	D8	2	Me	6-F	24 %	MH+ 339
48	D11	2	Me	8-CH:CH ₂	7 %	MH+ 347
49	D4	40	Me	5,6-diF	38 %	MH+ 357
65	conocida	2	NMe ₂	H	34 %	MH+ 350
82	D9	2	Me	8-Br	32 %	MH+ 399, 401

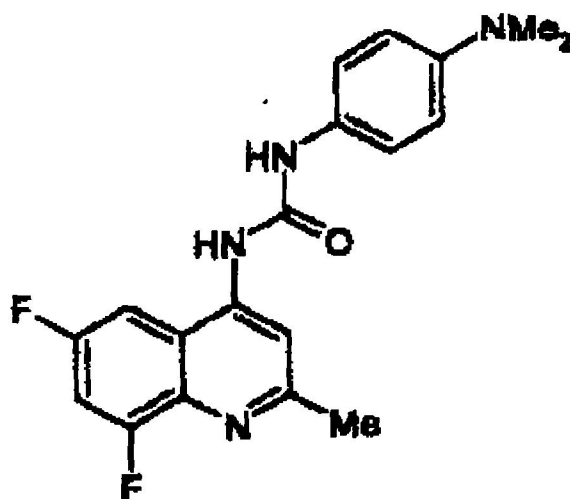
- 10 Los espectros de ¹H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

Ejemplo 50: 1-(4-Acetil-fenil)-3-(8-fluoro-2-metil-quinolin-4-il)-urea



El compuesto del epígrafe (0,60 g) se preparó a partir de la quinolina D3 (0,40 g) e isocianato de 4-acetilfenilo (0,367 g) de acuerdo con el método del ejemplo 2. m/z (API⁺): 338 (MH⁺). ¹H NMR δ: 2,54 (3H, s), 2,64 (3H, s), 7,54 - 7,61 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,96 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,30 (1H, s), 9,68 (1H, s).

Ejemplo 51: 1-(6,8-Difluoro-2-metil-quinolin-4-il)-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea

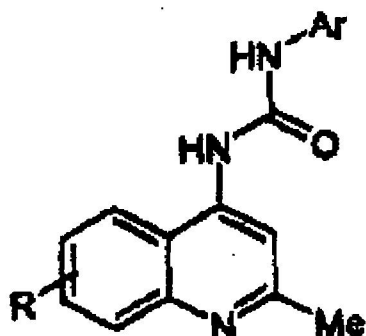


El compuesto del epígrafe (0,08 g) se preparó a partir de la quinolina D2 (0,19 g) e isocianato de 4-dimetilaminofenilo (0,16 g) de acuerdo con el método del ejemplo 40. m/z (API⁺): 357 (MH⁺). ¹H NMR δ: 2,60 (3H, s), 2,82 (6H, s), 6,74 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,33 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,65 - 7,80 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,99 (1H, s).

Ejemplos 52 - 55, 80

Se prepararon por métodos estándares ilustrados por el ejemplo 1, a partir de

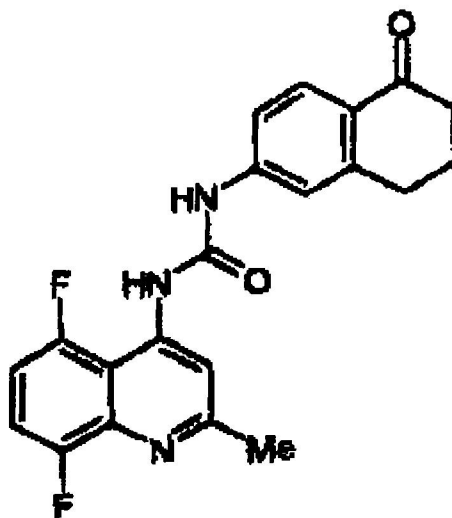
las apropiadas aminoquinolina y anilina.



Ejemplo	Quinolina usada	R	Ar	Rendimiento	MS (API+)
52	D3	8-F	3-MeO, 5-CO ₂ Me-C ₆ H ₃	7 %	MH+ 384
53	D2	6,8-diF	4-MeO, 3-MeOCH ₂ -C ₆ H ₃	2 %	MH+ 388
54	conocida	H		20 %	MH+ 319
55	D2	6,8-diF	4-MeO, 3-Me-C ₆ H ₃	26 %	MH+ 358
80	D2	6,8-diF		6 %	MH+ 404

Los espectros de ¹H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

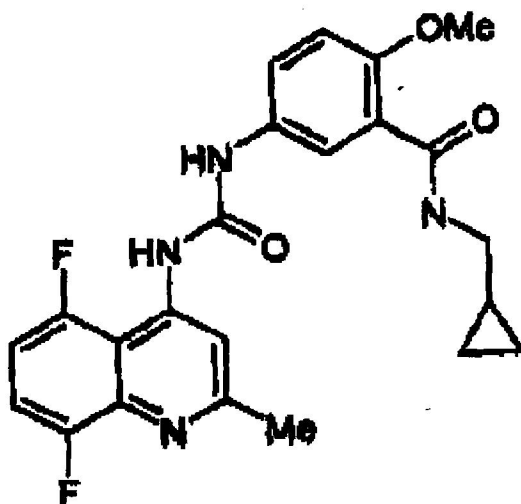
- 5 Ejemplo 56: 1-(5,8-Difluoro-2-metil-quinolin-4-il)-3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-urea



El compuesto del epígrafe (0,23 g) se preparó de acuerdo con el método del

ejemplo 1, a partir de la quinolina D1 (0,42 g) y 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (0,35 g). m/z (API⁺): 382 (MH⁺). ¹H NMR δ: 1,09 - 2,07 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,91 (2H, m), 7,32 - 7,42 (2H, m), 7,52 - 7,58 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 5,3Hz), 8,29 (1H, s), 9,00 (1H, brs), 10,26 (1H, brs).

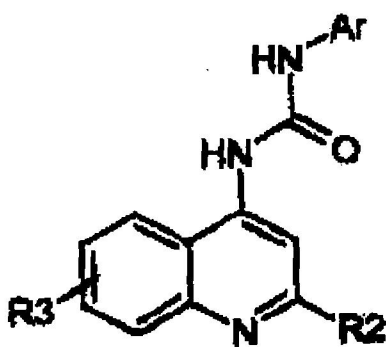
- 5 **Ejemplo 57: N-Ciclopropilmetil-5-[3-(5,8,difluoro-2-metil-quinolin-4-il)-ureido]-2-metoxi-benzamida**



- 10 El compuesto del epígrafe (0,11 g) se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 1, a partir de la quinolina D1 (0,22 g) y 5-amino-N-ciclopropilmetil-2-metoxi-benzamida (0,23 g). m/z (API⁺): 441 (MH⁺). ¹H NMR δ: 0,25 (2H, m), 0,44 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,19 (2H, t, J = 3,8Hz), 3,89 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,31 - 7,35 (1H, m), 7,52- 7,56 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J = 2, 5,5Hz), 7,88 (1H, d, J = 2Hz), 8,26 (1H, t, J = 3,5Hz), 8,84 (1H, brd), 9,95 (1H, brs).

Ejemplos 58 - 63

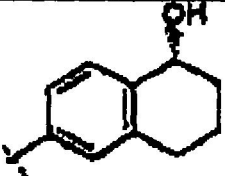
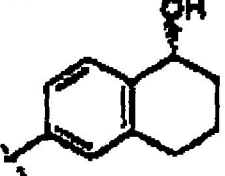
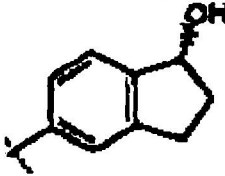
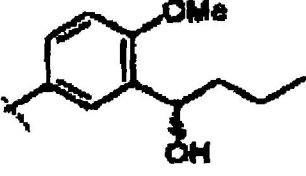
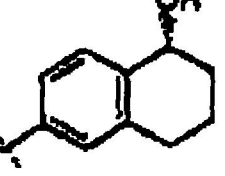
- 15 Se prepararon por un método estándar ilustrado a continuación por el ejemplo 58 a partir de la cetona apropiada.

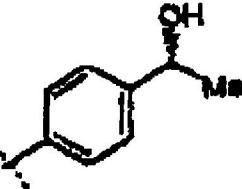


58

Ejemplo 58: 1-(8-Fluoro-2-metoxi-quinolin-4-il)-3-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naf-talen-2-il)-urea

La quinolina del ejemplo 33 (0,091 g) se suspendió en metanol (10 ml). Se añadío borohidruro de sodio (0,064 g) y se agitó la mezcla durante 3 h. Se añadió dicloro-
5 metano (5 ml) para ayudar a la solubilización del material y se continuó agitando du-
rante 2 horas más. Se separó el disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a
reparto entre diclorometano y agua, se secó la fase orgánica (MgSO₄), se separó el di-
solvente a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel
de sílice, 0 – 10 % [9:1 metanol:amoniaco] en diclorometano) para dar el compuesto
10 del epígrafe (0,009 g). ¹H NMR δ: 1,69 (2H, m), 2,67 (2H, m), 3,98(3H, s), 4,53 (1H, m),
5,02 (1 H, d, J = 5,7Hz), 7,23 - 7,25 (2H, m), 7,34 (1H, m), 7,44 - 7,59 (2H, m), 7,80
(1H, s), 7,90 (1H, d, J = 8,1Hz), 9,17 (1H, brs), 9,24 (1H, brs).

Ejemplo	Cetona	R ²	R ³	Ar	Rendi- miento	MS (API+)
58	Ejemplo 33	OMe	8-F		10 %	MH+ 382
59	Ejemplo 22	Me	8-F		60 %	MH+ 366
60	Ejemplo 23	Me	8-F		79 %	MH+ 352
61	Ejemplo 13	Me	8-F		74 %	MH+ 398
62	Ejemplo 56	Me	5,8-diF		9 %	MH+ 384

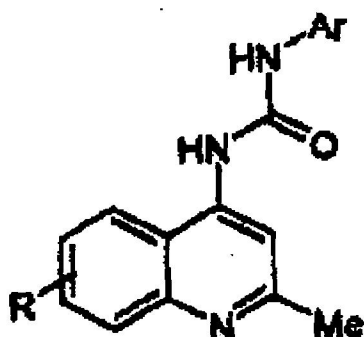
63	Ejemplo 50	Me	8-F		76 %	MH+ 340
----	------------	----	-----	--	------	---------

Los espectros de ¹H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

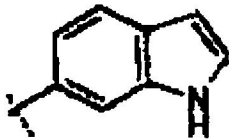
Ejemplos 66-74

Se prepararon por un método estándar ilustrado a continuación por el ejemplo

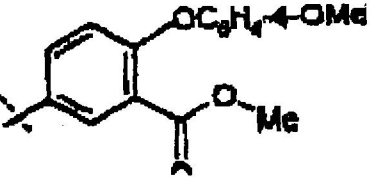
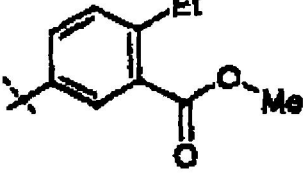
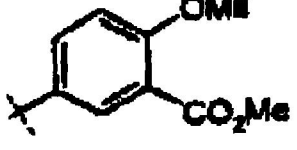
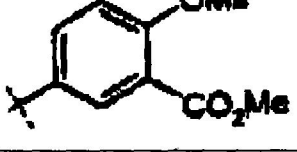
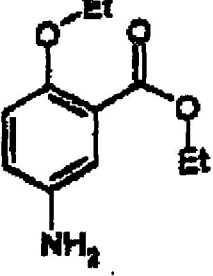
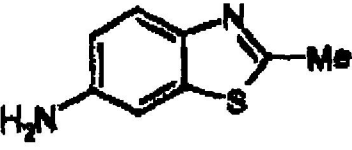
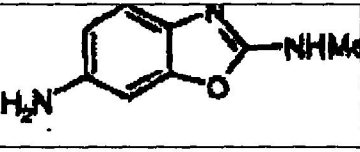
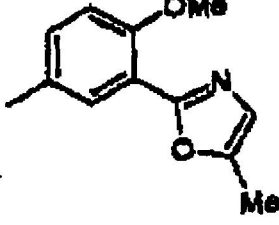
5 66.



Una mezcla de la tricloroacetamida D24 (0,17 g), DBU (0,076 g) y 6-aminoindol
(*J. Amer. Chem. Soc.* 1954, **76**, 5149) (0,066 g) se combinaron en DMSO (5 ml) y se
calentaron a 80°C durante 1 h y a 110°C durante 4 h. Después de enfriamiento, la
mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (x 3), se secó
(Na₂SO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano- metanol 4 % / diclorometano) para
dar después de reunir las fracciones apropiadas y convertir a la sal hidrocloreuro, el
compuesto del epígrafe (0,01 g). (Método A). m/z (API⁺): 353 (MH⁺). ¹H NMR δ: 2,79
(3H, s), 6,39 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 1,8, 8,5Hz), 7,30 (1H, m), 7,49 (1H, d, J =
8,5Hz), 7,86 (1H, s), 8,07 (1H, t), 8,58 (2H, m), 10,41 (2H, m), 11,07 (1H, s). Alternati-
vamente en lugar de usar DMSO como disolvente, se puede usar DMSO que contenga
piridina (5 % en volumen) (Método B).

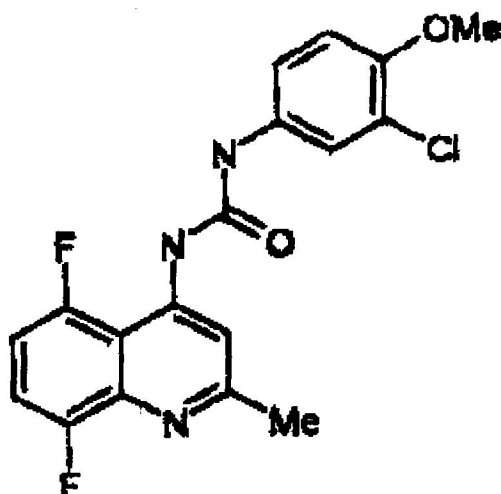
Ejemplo	Acetamida	Método	R	Ar	Rendi- miento	MS (API+)
66	D24	A	6,8-diF		5	MH+ 353

54

67	D20	B	8-F		7	MH+ 476
68	D20	B	8-F		4	MH+ 382
69	D22	B	6,8-diF		32	MH+ 402
70	D20	B	8-F		31	MH+ 384
71	D20	B	8-F		29	MH+ 412
72	D24	A	6,8-diF		4	MH+ 385
73	D25	A	8-F		6	MH+ 366
74	D23	B	5,8-diF		12	MH+ 425

Los espectros de ^1H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

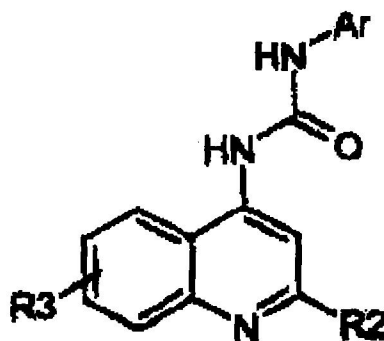
Ejemplo 75: 1-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-3-(5,8-difluoro-2-metil-quinolin-4-il)-urea



El compuesto del epígrafe (0,005 g) se preparó de acuerdo con el método del ejemplo 66, a partir de la acetamida D23 (0,118 g) y 3-cloro-4-metoxianilina (0,039 g) pero usando piridina como disolvente. m/z (API⁺): 378 (MH⁺). ¹H NMR δ: 2,62 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,28 - 7,40 (2H, m), 7,50 - 7,60 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,29 (1H, s), 8,86 (1H, d), 9,93 (1H, s).

Ejemplos 76 – 78, 81

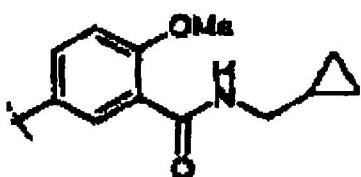
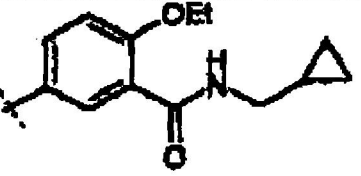
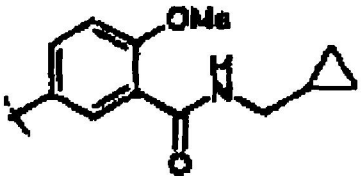
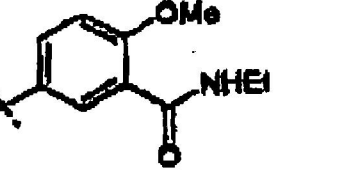
Se prepararon por un método estándar ilustrado a continuación por el ejemplo 76, tratando el apropiado éster con la correspondiente amina primaria.



Una mezcla del compuesto del ejemplo 29 (0,02 g) y ciclopropilmetilamina (2 ml) se mantuvieron a temperatura ambiente durante 72 h. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo/éter dietílico para dar el compuesto del epígrafe. m/z (API⁺): 443, 445 (MH⁺). ¹H NMR δ: 0,26 (2H, m), 0,41 - 0,46 (2H, m), 1,05 (1H, m), 3,19 (2H, t, J = 6,2Hz), 3,89 (3H, s), 7,15 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,65 - 7,73 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,7Hz), 8,09 (1H, m), 8,29 (1H, m), 8,35 (1H, s), 9,57 (1H, s).

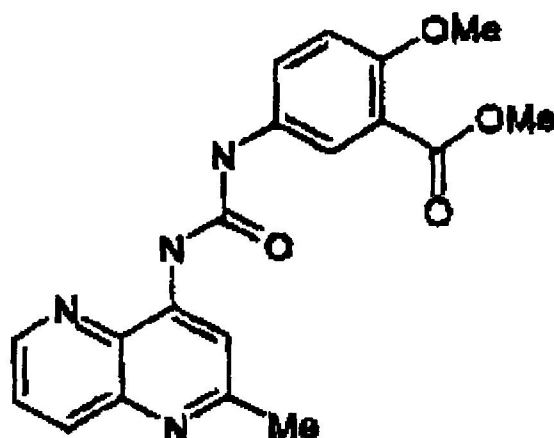
Ejemplo	Éster	R ²	R ³	Ar	Rendi-	MS (API ⁺)
---------	-------	----------------	----------------	----	--------	------------------------

56

	ejemplo				miento	
76	29	Cl	8-F		59 %	MH+ 443, 445
77	71	Me	8-F		30 %	MH+ 437
78	69	Me	6,8-diF		55 %	MH+ 441
81	79	OMe	H		48 %	MH+ 395

Los espectros de ^1H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

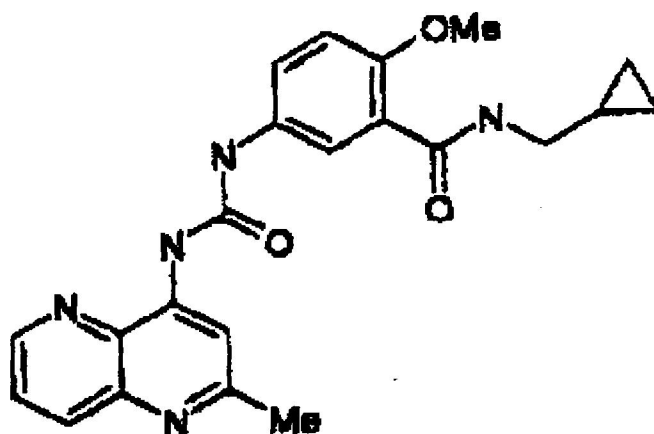
Ejemplo 82: Éster del ácido 2-metoxi-5-[3-(2-metil-[1,5]-naftiridin-4-il)ureido]benzoico y metilo



- 5 El compuesto D34 (0,51 g) se añadió en porciones durante 10 min a una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (0,536 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,004 g) en DMF (10 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h, se añadió el éster de ácido 5-amino-2-metoxibenzoico y metilo (0,577 g) en DMF (2 ml) y se calentó la mezcla a

100°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. El sólido de color rosa pálido se trituro con DCM para dar el compuesto del epígrafe (0,58 g). ¹H NMR δ: 2,64 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,81 (3H, s), 7,15 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,29 (1H, dd), 8,34 (1H, s), 8,89 (1H, m), 9,85 (1H, s), 10,05 (1H, s).

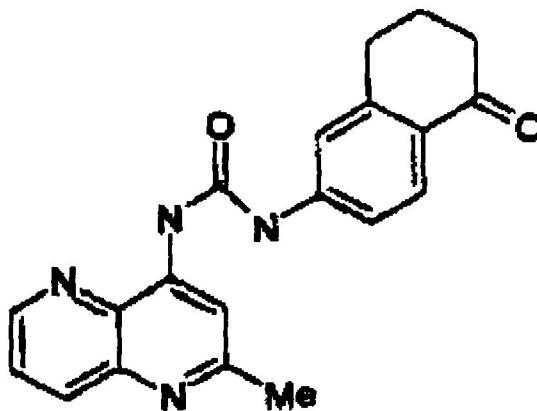
Ejemplo 83: Hidrocloruro de N-ciclopropilmetil-2-metoxi-5-[3-(2-metil-[1,5]-naftiridin-4-il)ureido]benzamida



A partir de los compuestos D34 (0,16 g) y D38 (0,22 g) se preparó el compuesto del epígrafe de acuerdo con el método del ejemplo 1. Sin embargo, se modificó la elaboración. La mezcla de reacción se añadió gota a gota al agua, se enfrió y el sólido precipitado se recogió por filtración. Se trituro el sólido con metanol, se suspendió en metanol y se trató con HCl 1M en éter para dar el compuesto del epígrafe (0,08 g). ¹H NMR δ: 0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,23 (1H, m), 2,59 (3H, s), 3,19 (2H, t), 3,90 (3H, s), 7,16 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,30 (1H, t), 8,64 (2H, m), 9,15 (1H, d), 10,54 (1H, s), 10,69 (1H, s).

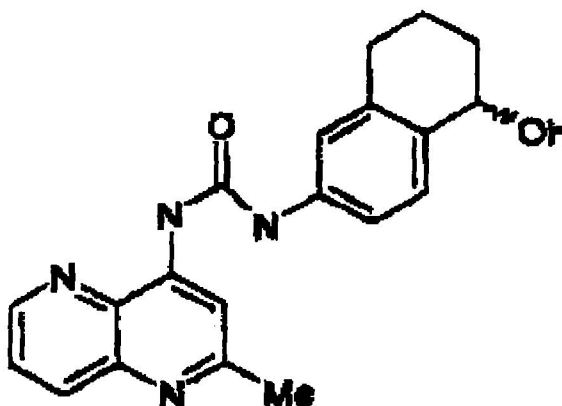
58

Ejemplo 84: 1-(2-Metil-[1,5]-naftiridin-4-il)-3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-urea



El compuesto D34 (0,20 g) se añadió en porciones durante 3 h a una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (0,203 g) en DCM. Cuando se completó la adición se agitó la mezcla durante 2 h adicionales, se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en DMF (5 ml) y se añadió 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (0,202 g). Se calentó la mezcla a 95°C durante 5 h, se enfrió y se separó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con agua y el sólido resultante se sometió a cromatografía (gel de sílice, eluyente, acetato de etilo al 20 % en pentano y acetato de etilo al 20-50 % en éter dietílico) para dar el compuesto del epígrafe (0,134 g) como un sólido amarillo-naranja. ¹H NMR δ: 2,04 (2H, m), 2,56 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,94 (2H, t); 7,41 (1H, dd), 7,60 (1H, m), 7,79 - 7,86 (2H, m), 5,30 (1H, dd), 8,36 (1H, s), 8,90 (1H, m), 10,03 (1H, s), 10,36 (1H, s). m/z (API⁺): 347 (MH⁺).

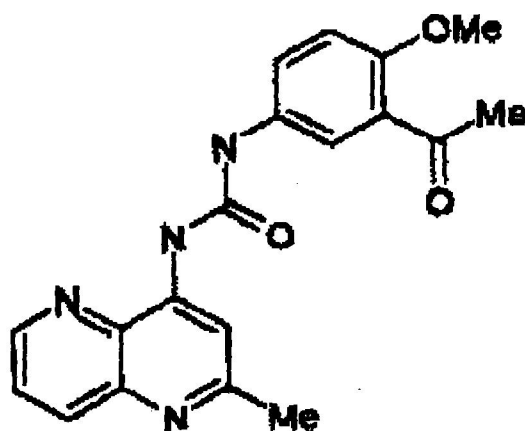
Ejemplo 85: 1-(5-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-(2-metil-[1,5]naftiridin-4-il)urea



El compuesto del ejemplo 84 (0,093 g) en metanol (100 ml) se trató con borohidruro de sodio (0,3 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se separó el disol-

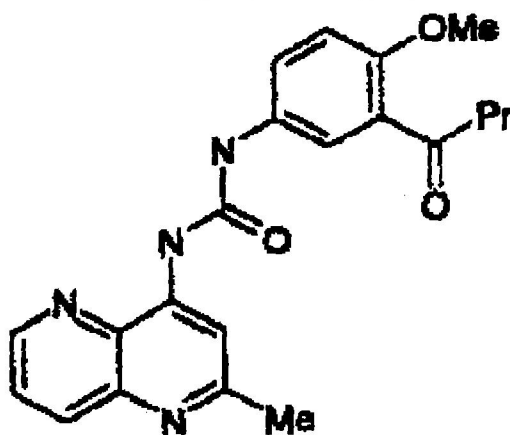
vente a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se separó el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo con éter dietílico para dar el compuesto del epígrafe (0,06 g) como un sólido incoloro. ^1H NMR δ : 1,69 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,67 (2H, m), 4,53 (1H, m), 5,01 (1H, d), 7,23 - 7,35 (3H, m), 7,79 (1H, dd), 8,29 (1H, dd), 8,36 (1H, s), 8,89 (1H, m), 9,90 (1H, s), 9,93 (1H, s). m/z (API^+): 349 (MH^+).

Ejemplo 86: 1-(3-Acetil-4-metoxifenil)-3-(2-metil-[1,5]-naftiridin-4-il)urea



El ácido 3-acetil-4-metoxibenzoico (0,082 g) en tolueno (4 ml) se trató con trietilamina (0,176 ml) y después con difenilfosforil-azida (0,092 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió el compuesto D34 (0,067 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se separó el disolvente a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en columna (gel de sílice, 0 - 10% metanol en DCM conteniendo 1 % de amoníaco) para dar el compuesto del epígrafe (0,03 g) como un sólido incoloro. ^1H NMR δ : 2,55 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,89 (3H, s), 7,18 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,77 - 7,83 (2H, m), 8,28 (1H, dd), 8,34 (1H, s), 8,89 (1H, m), 9,85 (1H, s), 10,03 (1H, s). m/z (API^+): 351 (MH^+).

Ejemplo 87: 1-(3-Butiril-4-metoxifenil)-3-(2-metil-[1,5]-naftiridin-4-il)urea

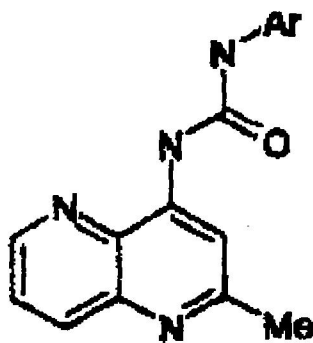


60

El compuesto del epígrafe (0,075 g) se preparó a partir del compuesto D34 (0,08 g) y ácido 3-butil-4-metoxibenzoico (0,111 g) de acuerdo con el método del ejemplo 86. ¹H NMR δ: 0,91 (3H, t), 1,53-1,68 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,87 (3H, s), 7,15 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 8,28 (1H, dd), 8,34 (1H, s), 8,89 (1H, m), 9,85 (1H, s), 10,03 (1H, s). m/z (API⁺): 379 (MH⁺).

Ejemplos 88 – 96

Se prepararon según un método estándar a partir del apropiado ácido carboxílico y 4-amino-2-metil-1,5-naftiridina como se ilustra en el ejemplo 86, o a partir de la apropiada anilina y 4-amino-2-metil-1,5-naftiridina como se ilustra en el ejemplo 82.



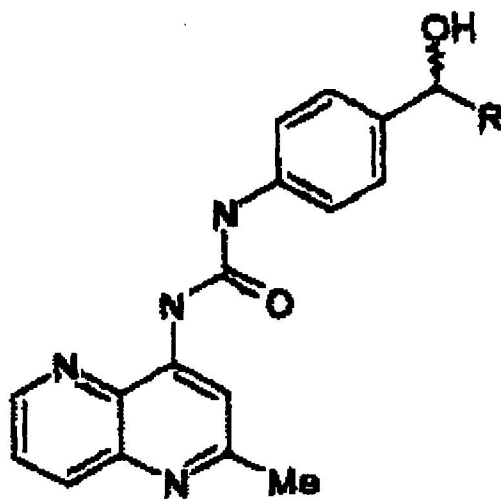
10

Ejemplo	Precursor	Método	Ar	Rendimiento	m/z
88	ácido	Ejemplo 5	3-COMe, 4-Cl-C ₆ H ₃	49 %	MH+ 355
89	ácido	Ejemplo 5	3-Cl, 4-OMe-C ₆ H ₃	61 %	MH+ 343
90	ácido	Ejemplo 5		6 %	MH+ 334
91	ácido	Ejemplo 5	3-Cl, 4-OS(O) ₂ Me-C ₆ H ₃	52 %	MH+ 407
92	ácido	Ejemplo 5	3-Cl, 4-O(CH ₂) ₂ OMe-C ₆ H ₃	30 %	MH+ 387, 389
93	anilina	Ejemplo 1	4-OMe, 3-CONHET-C ₆ H ₃	39 %	MH+ 380
94	anilina	Ejemplo 1	4-COEt-C ₆ H ₄	67 %	MH+ 335
95	anilina	Ejemplo 1	4-[C(Me) ₂ OH]-C ₆ H ₄	30 %	MH+ 337
96	anilina	Ejemplo 1	4-COMe-C ₆ H ₄	13 %	MH+ 321

Los espectros de ¹H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

Ejemplos 97 – 98

Se prepararon según un método estándar a partir de la cetona apropiada como se ilustra en el ejemplo 85.



Ejemplo No.	R	Rendimiento	m/z
97	Me	53 %	MH+ 323
98	Et	93 %	MH+ 337

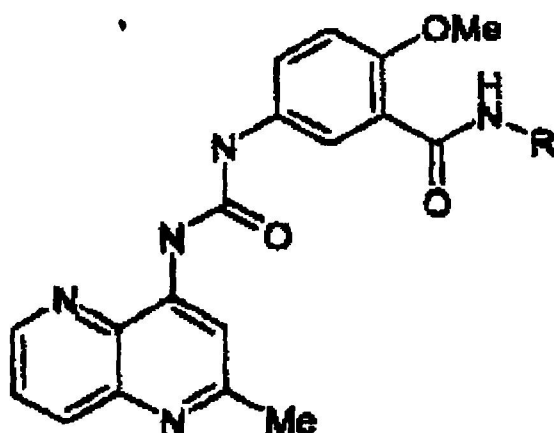
Los espectros de ^1H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

Ejemplos 99 – 106

Se prepararon según un método estándar ilustrado a continuación por el ejemplo 99, usando una amina apropiada y el ácido carboxílico D36.

El compuesto D36 (0,058 g) en DMF (3 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,08 ml), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HA-TU) (0,057 g) y butilamina (0,022 g) y se agitó durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se enfrió y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó para dar el compuesto del epígrafe (0,03 g). Excepcionalmente, la mezcla de reacción del ejemplo 102 se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe del ejemplo 102 después de trituración con agua.

29



Ejemplo No.	R	Rendimiento	m/z
99	n-butilo	66 %	MH+ 408
100	CH ₂ C(:CH ₂)Me	66 %	MH+ 406
101	CH ₂ -(2-tienilo)	60 %	MH+ 448
102	ciclopropilo	25 %	MH+ 392
103	n-propilo	68 %	MH+ 394
104	CH ₂ C ₆ H ₅	68 %	MH+ 442
105	CH ₂ CH ₂ OMe	66 %	MH+ 410
106	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-OMe	59 %	MH+ 472

Los espectros de ¹H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

Ejemplos 107 – 109

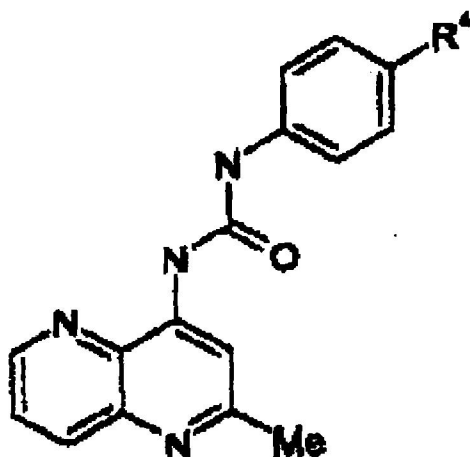
Se prepararon según un método estándar ilustrado a continuación como métodos A y B de los ejemplos 107 y 109 respectivamente, usando un isocianato apropiado y 4-amino-2-metil-1,5-naftiridina.

Método A: El compuesto D34 (0,08 g) se disolvió en DMF conteniendo hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 0,03 g). La mezcla se agitó durante 90 min, después se trató con el éster del ácido 4-isocianato-benzoico y etilo (0,096 g) y se agitó durante 3 h más. La mezcla se diluyó con agua (75 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2), la fase orgánica reunida se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se separó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con éter dietílico para dar el compuesto del ejemplo 107 (0.10 g) como un sólido casi blanco.

Método B: El compuesto D34 (0,16 g) en tolueno (15 ml) se trató con (4-isocianatofenil)dimetilamina (0,16 g) en DCM (5 ml), se agitó durante 2 h, se calentó a 60°C durante 2 h y a 100°C durante 16 h. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 0 – 5 % de metanol/ éter

3

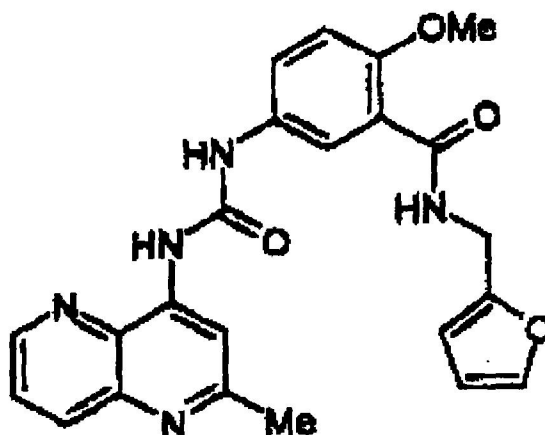
diétilico) para dar, después de conversión a la sal de hidrocloreto, el compuesto del ejemplo 109 (0,20 g) como un sólido incoloro.



Ejemplo No.	Método	R ⁴	Rendimiento	m/z
107	A	CO ₂ Et	58 %	MH ⁺ 351
108	A	SMe	68 %	MH ⁺ 325
109	B	NMe ₂	51 %	MH ⁺ 322

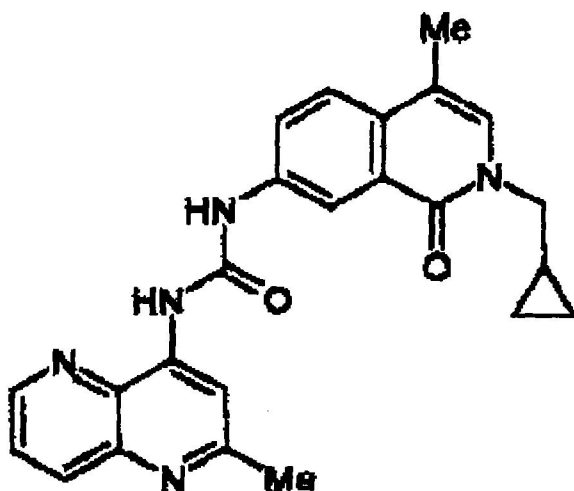
Los espectros de ¹H NMR fueron consistentes con las estructuras de la tabla.

- 5 **Ejemplo 110: N-Furan-2-ilmetil-2-metoxi-5-[3-(2-metil-[1,5]naftiridin-4-il)ureido]-benzamida**



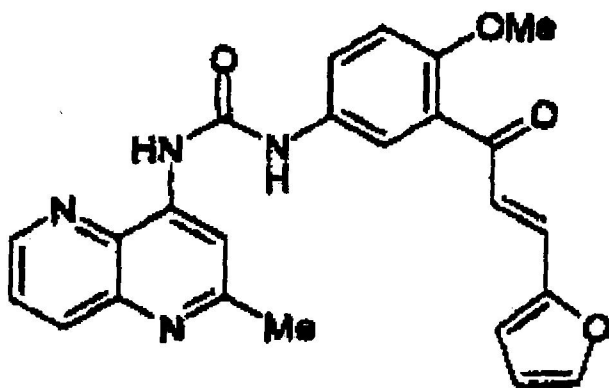
- 10 El compuesto del epígrafe (0,05 g) se preparó a partir del ácido D36 (0,058 g) y furfurilamina (0,029 g) de acuerdo con el método del ejemplo 99. ¹H NMR δ: 2,63 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,8Hz), 6,28 (1H, d, J = 3,1Hz), 6,41 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,59 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J = 2,8, 8,9Hz), 7,80 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 2,8Hz), 8,28 (1H, dd, J = 1,5, 8,5Hz), 8,35 (1H, s), 8,64 (1H, t, J = 5,8Hz), 8,88 (1H, m), 9,85 (1H, s), 10,03 (1H, s). m/z (API⁺): 432 (MH⁺).

Ejemplo 111: 1-(2-Ciclopropilmetil-4-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-7-il)-3-(2-metil-[1,5]naftiridin-4-il)urea



El compuesto del epígrafe (0,025 g) se preparó a partir de los compuestos D37 (0,114 g) y D34 (0,08 g) de acuerdo con el método del ejemplo 82. ^1H NMR δ : 0,38 - 0,53 (4H, m), 1,25 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,79 (2H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 7,27 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,79 (1H, m), 7-90 (1H, dd, $J = 2,3, 8-8\text{Hz}$), 8,30 (1H, dd, $J = 1,4, 8,4\text{Hz}$), 8,40 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,91 (1H, m), 9,96 (1H, s), 10,37 (1H, s). m/z (API $^+$): 414 (MH $^+$).

Ejemplo 112: 1-[3-((E)-3-Furan-2-il-alanoil)-4-metoxi-fenil]-3-(2-metil-[1,5]naftiridin-4-il)-urea



El compuesto del epígrafe (0,02 g) se preparó a partir de los compuestos D34 (0,02 g) y D39 (0,02 g) de acuerdo con el método del ejemplo 86. ^1H NMR δ : 2,70 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,45 (1H, m), 6,54 (1H, m), 6-99 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,35 15,6Hz), 7,46-7,53 (3H, m), 7,59 (1H, d, $J = 2,8\text{Hz}$), 7,94 (1H, dd, $J = 2,8, 5,5\text{Hz}$), 8,21 (1H, dd, $J =$

56

1,2, 8,4Hz), 8,38 (1H, s), 8,50 (1H, m), 8,71 (1H, s), 9,59 (1H, s). m/z (API⁺): 429 (MH⁺).

Determinación de la actividad antagonista del receptor de orexina-1

La actividad antagonista del receptor de orexina-1 de los compuestos de la fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental.

Método experimental

Se cultivaron células HEK293 que expresan el receptor de la orexina-1 humana en un medio celular (medio MEM con sales de Earl) que contiene L-glutamina 2 mM, 0,4 mg/ml de sulfato G418 de GIBCO BRL y 10 % de suero fetal bovino inactivado por calor de GIBCO BRL. Se sembraron las células a 20.000 células/100 µl/pocillo en placas estériles de 96 pocillos con fondo negro claro de Costar que habían sido precubiertas con 10 µg/pocillo de poli-L-lisina de SIGMA. Las placas sembradas se incubaron toda la noche a 37°C en ambiente con 5 % de CO₂.

Se prepararon los agonistas como soluciones de reserva 1 mM en agua:DMSO (1:1). Los valores EC₅₀ (la concentración requerida para producir el 50 % de la respuesta máxima) se estimaron usando diluciones de 11 x media unidad logarítmica (Biomek 2000, Beckman) en solución tampón de Tyrode que contiene probenecid (HEPES 10 mM con NaCl 145 mM, glucosa 10 mM, KCl 2,5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, MgCl₂ 1,2 mM y probenecid 2,5 mM; pH 7,4). Los antagonistas se prepararon como soluciones de reserva 10 mM en DMSO (100 %). Los valores EC₅₀ de los antagonistas (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la respuesta del agonista) se determinaron frente a la orexina-A humana 3,0 nM usando diluciones de 11 x media unidad logarítmica en solución tampón de Tyrode que contiene 10 % de DMSO y probenecid. El día del ensayo, se añadieron (Quadra, Tomtec) 50 µl del medio celular que contiene probenecid (Sigma) y Fluo3AM (Texas Fluorescence laboratories) a cada pocillo para dar concentraciones finales de 2,5 mM y 4 µM respectivamente. Las placas de 96 pocillos se incubaron durante 90 minutos a 37°C en ambiente con 5 % de CO₂. La solución de carga que contiene colorante se aspiró entonces y se lavaron las células con 4 x 150 µl del tampón de Tyrode que contiene probenecid y 0,1 % de gelatina (Denley Cell Wash). El volumen de solución tampón puesto en cada pocillo fue de 125 µl. Se añadió (Quadra) el antagonista o el tampón (25 µl), se agitaron suavemente las placas con las células y se incubaron a 37°C en ambiente con 5 % de CO₂ durante 30 min. Se transfirieron entonces las placas con las células al instrumento Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices) y se mantuvieron a 37°C en aire

80

humidificado. Antes de la adición del fármaco se tomó una imagen individual de la placa con las células (ensayo de señal) para evaluar la consistencia de la carga con colorante. El protocolo del experimento usó 60 imágenes tomadas a intervalos de 1 segundo seguidas de 24 imágenes adicionales a intervalos de 5 segundos. Se añadieron los agonistas (por el FLIPR) después de 20 segundos (durante la lectura continua). Para cada pocillo se determinó el pico de fluorescencia durante todo el periodo del ensayo y la media de las lecturas 1-19 inclusive se restaron de esta cifra. El aumento del pico de fluorescencia se marcó en un gráfico frente a la concentración del compuesto y la curva se ajustó iterativamente usando un ajustador logístico de cuatro parámetros (como está descrito por Bowen y Jerman, 1995, *TIPS*, 16, 413-417) para generar un valor del efecto de la concentración. Los valores K_b del antagonista se calcularon usando la ecuación:

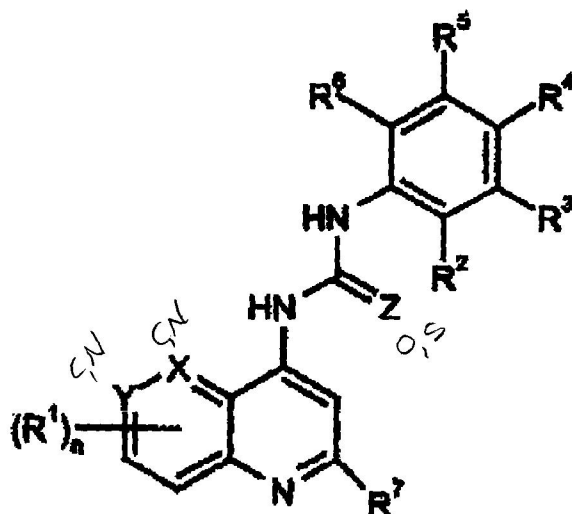
$$K_b = IC_{50}/1+([3/EC_{50}])$$

donde EC_{50} es la potencia de la orexina-A humana determinada en el ensayo (en términos de nM) y IC_{50} se expresa en términos molares.

Como una ilustración de la actividad de los compuestos de la fórmula (I), los compuestos de los ejemplos 1 y 2 tuvieron cada uno de ellos un $pK_b > 6,0$ y los compuestos del ejemplo 83 tuvieron un $pK_b > 7,5$ en este ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

5 en la que:

X e Y son CH, o uno entre X e Y es N y el otro es CH;

Z representa oxígeno o azufre;

R¹ representa alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆) o alcoxi (C₁₋₆), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; halógeno, R⁸CO- o NR⁹R¹⁰CO-;

10 R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₆) o alquil (C₁₋₆)-tio, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, ariloxi, aril-alquil (C₁₋₆)-oxi, aril-alquilo (C₁₋₆), R⁸CO-, R⁸SO₂NH-, R⁸SO₂O-, R⁸CON(R¹¹)-, NR⁹R¹⁰-, NR⁹R¹⁰CO-, -COOR⁹, R¹¹C(=NOR⁸), radical heterocíclico o heterociclil-alquilo (C₁₋₆);

15 o un par adyacente de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido;

20 R⁷ es alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₆) o alquil (C₁₋₆)-tio, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, NR⁹R¹⁰-, NR⁹R¹⁰CO-, N₃, -OCOR⁹ o R⁸CON(R¹¹)-;

R⁸ es alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), radical heterocíclico, heterociclil-alquilo (C₁₋₆), heterociclil-alquenilo (C₂₋₆), arilo, aril-alquilo (C₁₋₆) o aril-alquenilo (C₂₋₆), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R⁹ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alquenilo

(C₂₋₆), radical heterocíclico, heterocíclico-alquilo (C₁₋₆), arilo o aril-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆); y

cuando X e Y son ambos CH, n es 0, 1, 2, 3 o 4, y cuando uno entre X e Y es

5 N, n es 0, 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que el compuesto no es:

- (a) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
- (b) N-(4-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 10 (c) N-[3-(dimetilamino)fenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (d) N-(3-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (e) 3-[[[(2-metil-4-quinolinil)amino]carbonil]amino]benzoato de etilo;
- (f) N-[3-hidroxifenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (g) N-[2,3-diclorofenil]-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 15 (h) N-benzo[b]tien-5-il-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (i) N-(1-metil-1H-indol-5-il)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (j) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)urea;
- (k) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea;
- (l) N-(2-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 20 (m) N-(4-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (n) N-(3,5-dimetilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (o) N-(4-clorofenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (p) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
- (q) N-(2-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 25 (r) N-(2-metil-4-quinolinil)-N'-fenilurea;
- (s) N-(3,4-dimetilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (t) N-(4-metil-2-nitrofenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (u) N-(3-cloro-4-metilfenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- (v) N-(5-cloro-2-metoxifenil)-N'-(2-metil-4-quinolinil)urea;
- 30 (w) 1-(6-amino-2-metil-4-quinolinil)-3-(o-nitrofenil)urea; o
- (x) N-(1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-quinolinil)-N'-feniltiourea.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es N e Y es CH.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Z representa oxígeno.

35 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en

69

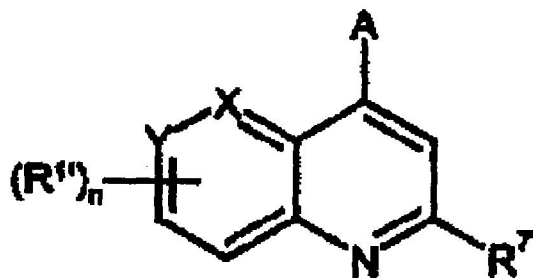
el que n es 0, 1 ó 2..

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^2 a R^6 representan independientemente hidrógeno, R^8CO- , $NR^9R^{10}CO-$, halógeno, alcoxi (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-tio o NR^9R^{10} , y al menos uno de los R^2 a R^6 es distinto de hidrógeno; o un par adyacente de R^2 a R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^2 , R^5 y R^6 representan hidrógeno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 , R^4 y R^6 representan hidrógeno.

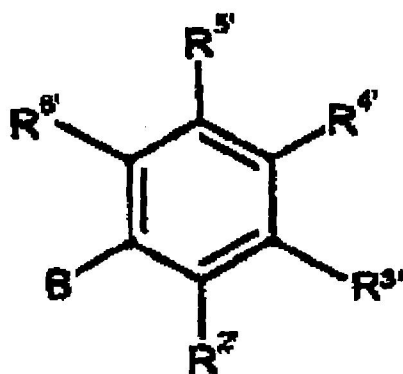
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una de sus sales, que comprende acoplar un compuesto de la fórmula (II):



15

(II)

con un compuesto de la fórmula (III):

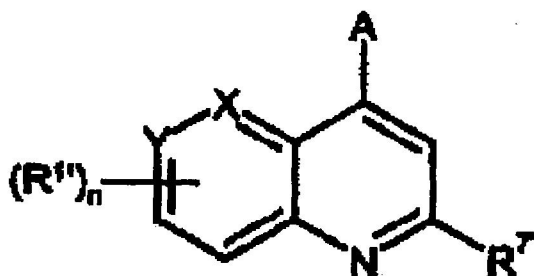


(III)

20 donde A y B son grupos funcionales apropiados para formar el resto $-NHCONH-$ o $-$

- NHCSNH- cuando se acoplan; n, X e Y son como se han definido en la fórmula (I); y R^{1'} a R^{7'} son R¹ a R⁷ como se han definido en la fórmula (I) o grupos convertibles en los mismos; y después opcionalmente y según sea necesario y en cualquier orden apropiado, convertir cualquiera de los R^{1'} a R^{7'} cuando sean distintos de R¹ a R⁷, a respectivamente R¹ a R⁷, y/o formar una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

- donde A es -NH₂, -CON₃, -CO₂H, -N=C=O, -N=C=S, -NHCOL, halógeno o NHCOL, L es un grupo lábil, n, X e Y son como se han definido en la fórmula (I) y R^{1'} y R^{7'} son R¹ y R⁷ como se han definido en la fórmula (I) o grupos convertibles en los mismos.

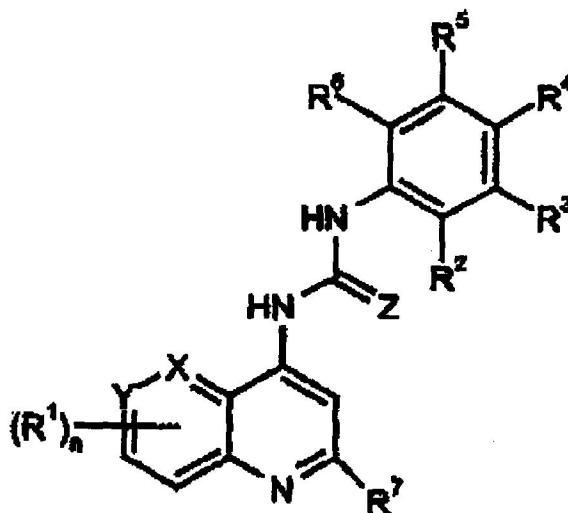
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos en los que se requiere un antagonista de un receptor de la orexina humana, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sin los establecidos en (a)-(x).

RESUMEN

DERIVADOS DE FENILUREA Y FENILTIOUREA

Derivados de fenilurea y feniltiourea de la fórmula (I)



5

(I)

en la que:

X e Y son CH , o uno entre X e Y es N y el otro es CH ;

Z representa oxígeno o azufre;

y R^1 a R^7 son diferentes grupos sustituyentes;

10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

Los folios 72 y 73, tarjetas archivos
temático y de propietarios, fueron
retiradas para archivar.

Marzo 2, 2000

Se retiró folio 74,^{75 y 76} correspondiente al
extracto para publicación

202041
18 feb/02

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

77
72

Patente de Invención ☐

Modelo de Utilidad ☐

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00009233 00000000

Folios: 76

Fecha (AMD): 2000-02-11 16:03:35

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

☐ Nombre e identificación del solicitante

☐ Nombre e identificación del inventor

☐ Título o nombre de la invención

☐ Descripción

☐ Relvindicaciones

☐ Resumen

☐ Comprobante de pago

☐

☐

☐

☐

☐

☐

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

Nombre e identificación del solicitante

Nombre e identificación del inventor o diseñador

Indicación del género de productos para los
cuales debe utilizarse

Representación gráfica

Comprobante de pago

ETA

INCOMPLETA

RESPONSABLE.

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-09233

Fecha: 14 de febrero del 2000.

Se certifica que:

Desde 3 de agosto de 1993,

del folio 77.223 al folio 77.227 del libro de Protocolo N°

261, obra el poder N° 15.346 conferido por

SMITHKLINE BEECHAM plc. domiciliado(a) en Brentford,

Middlesex. Inglaterra

al doctor GERMAN CASTILLO G. y/o ADRIANA CASTILLO

GIBSONE y/o LUIS F. CASTILLO GIBSONE

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir Si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

74
2000-07-
430

EXPEDIENTE 00-09233

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

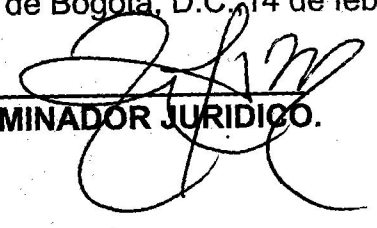
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999).
- SI** ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI** ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI** ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI** ☐ **NO** ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI** ☐ **NO** ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI** ☐ **NO** ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de febrero del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO.

75

Folio 80

2000-03
430

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
192 EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00 009.233

Concepto Técnico no 376 Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/17
31/47

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Marzo 2, 2.000

202003
EXAMINADOR TÉCNICO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

**CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC**

376
00 009.233
A 61 K 31/17 // 31/47

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Si la estructura química de los compuestos inventados es similar a la de compuestos conocidos, que tienen la actividad antagonista del receptor orexina-1, se recomienda mencionar las ventajas que tienen los compuestos reivindicados sobre los conocidos.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

**EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007**

**Santa Fe de Bogotá, D. C.
Marzo 2, 2000**

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-09233

AUTO 379

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor GERMAN CASTILLO GRAU como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

24 MAR 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 16 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA