

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS OLARTE
office@olartemoure.com

ASUNTO Radicación 10 084 485
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio 15952
 Folios 17

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
		Capítulo II	☐
No. Solicitud Internacional	PCT/US2008/086131		
Fecha de Presentación Internacional	10/Diciembre/2008		

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 92 a 206	12/Julio/2010
Reivindicaciones:	Folios 207 a 215	12/Julio/2010
	Folios 231 a 237	20/Octubre/2010
Prioridad:	US 61/012,525	10/Diciembre/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

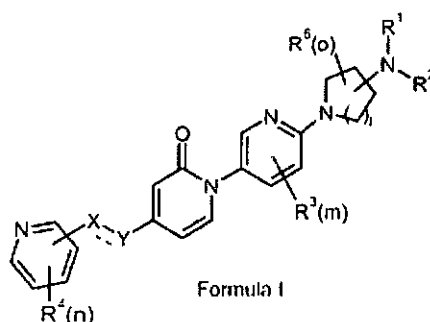
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "BIS-Piridilpiridonas Como Antagonistas del Receptor 1 de la Hormona Concentradora de Melanina".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un antagonista de la hormona concentradora de melanina útil para el tratamiento de la obesidad y otras enfermedades y condiciones asociadas o relacionadas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un

compuesto de fórmula (I)



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 401/14; A61K 31/33; A61P 5/04.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La formula (I) de la reivindicación 1, no es completamente legible, por lo cual se sugiere allegar una copia con las correcciones respectivas.

La reivindicación 21 no es clara porque se refiere a un compuesto, composición y combinación, puesto que se trata de objetos diferentes se sugiere dejarlos en reivindicaciones diferentes. Adicionalmente, se recuerda al solicitante que la sola combinación de dos compuestos no es patentable puesto que esta puede corresponder a dos productos independiente y por lo tanto sería considerado un método de tratamiento. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

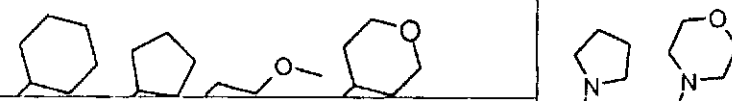
La reivindicación 21 nombra otros fármacos que se pueden encontrar en una composición junto con los compuestos que se desean proteger, sin embargo estos son nombrados por su actividad farmacológica, y no hacen referencia a los compuestos específicos, lo cual impide definir inequívocamente un ingrediente activo como tal. Además en la descripción si bien se nombran, no se evidencia un efecto técnico generado por la combinación reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, disminución de dosis, disminución de efectos secundarios etc. Por lo tanto se sugiere al solicitante eliminar esta reivindicación del alcance del pliego reivindicatorio porque no encuentra soporte en la descripción.

Las reivindicaciones 22 y 23 se refieren a una composición, la cual no se encuentra adecuadamente definida por sus ingredientes y las proporciones de los mismos, además, no se encuentra soporte descriptivo de la obtención o prueba de alguna composición, por lo cual se sugiere eliminar estas reivindicaciones.

Las reivindicaciones 24 – 26 se refieren a los intermediarios y productos del proceso por letras, tales como (G), (H), (E), (D), (F), (I), (J), las cuales no permiten dar claridad de los compuestos que intervienen en el proceso. Se sugiere incluir las estructuras de los compuestos intermediarios y productos como se encuentra en el capítulo descriptivo (Págs. 18 – 20, Fls. 109 -111), además se solicita que éstas claras, puesto que en el capítulo descriptivo no se encuentra totalmente legibles.

No es claro el significado del símbolo "ç" en la reivindicación 25. Se sugiere realizar la aclaración correspondiente.

Las reivindicaciones 1, 3, 4, 10 y 12 no son concisas porque se refieren a posibles sustituciones en los radicales R¹, R², R⁵ y R⁶ sin definir las, por lo cual se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los compuestos que se han obtenido o probado. Para ilustración en la descripción se encuentra:

Radicales	Soporte	
R ¹	H, alquilC ₁₋₃ , -CO ₂ CH ₃ , -C(O)CH ₃	
R ²	H, -CH ₃ , -CH-(CH ₃) ₂	
R ³	-CH ₃	
R ⁴	-Cl, F	
R ⁶	-CH ₃	
--	Enlace sencillo	
X	-O-, -CH ₂ -	
Y	-O-, -CH ₂ -	
I	1, 2	
m	0, 1	
n	0, 1, 2	
o	0, 1	

Descripción (Art 28 D 486)

Las fórmulas y esquemas del capítulo descriptivo (Págs. 2, 5, 16 – 21, 71, 75, 80, 101, 104, 110; Fls. 93, 96, 107, 112, 162, 166, 171, 192, 195, 201) no son totalmente legibles, por lo cual se solicita allegar copias que permitan distinguir claramente la información que contienen las mismas.

En las páginas 38 y 42 (Fls. 129, 133) se encuentra incompleta la información, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 10/Diciembre/2007 y se encontraron los siguientes documento que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 1741703	Pyridone Derivative	10/Enero/2007
D2	WO 2005/103039	2-(3-Aminopyrrolidin-1-yl) Pyridines as Melanin-Concentrating Hormone Receptor Antagonist	03/Noviembre/2005
D3	SEMPLE, G., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 13, Págs. 1141 - 1145	Synthesis and Biological Activity of Kappa Opioid Receptor Agonist. Part 2: Preparation of 3-Aryl-2-pyridone Analogues Generated by Solution and Solid-Phase Parallel Synthesis Methods	2003

D1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=1741703A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070110&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Pág. 3, párrafo 1; Pág. 57, párrafo 170 – Pág. 58, párrafo 172; Pág. 112, reivindicación 1) compuestos de fórmula (I) antagonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina

útiles para la prevención y tratamiento de varias enfermedades del sistema cardiovascular, nervioso, metabólico, reproductivo, respiratorio y digestivo.

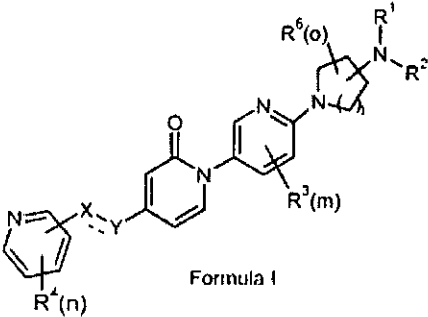
D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005103039A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20051103&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Pág. 2, líneas 10 – 30; Pág. 9, línea 5; Págs. 57 y 58, reivindicación 1) un compuesto de fórmula general (XI) que funciona como antagonista de los receptores de la hormona concentradora de melanina, como los receptores MCH-1R y MCH-2R para el tratamiento de desordenes de alimentación, de peso corporal, ansiedad, depresión y desordenes del sistema nervioso central.

D3 divulga (Pág. 1141, Resumen, Fl. 253) un procedimiento de preparación de análogos de 3-aril-2piridona.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

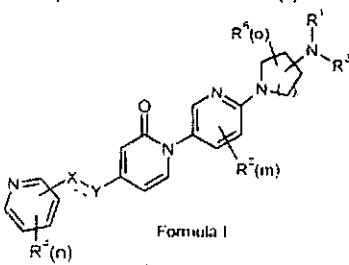
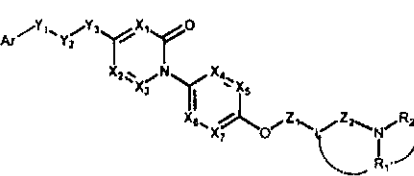
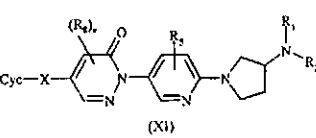
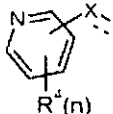
Nivel Inventivo (Art18 D486)

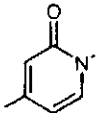
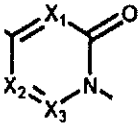
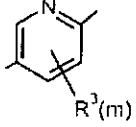
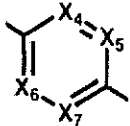
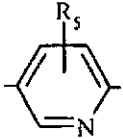
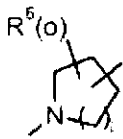
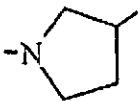
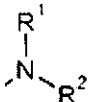
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

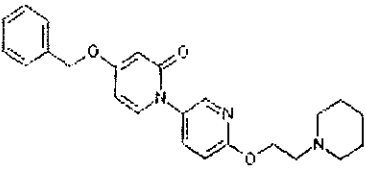
Características esenciales	D1	D5
Compuesto de fórmula (I)  Formula I	Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula (XI)  (XI)
 R ⁴ : H, F, Cl, CF ₃ , CH ₃ , CH ₂ CH ₃ n: 0 – 3	Ar: grupo heteroaromático opcionalmente sustituido	No se menciona
X y Y: -O-, -CH ₂ -, =CH-, X y Y no son ambos -O- -- : opcionalmente enlace doble	Y ₁ : enlace sencillo, -O- Y ₂ : alquileo Y ₃ : enlace sencillo, -O-	X: Enlace, -O-

Características esenciales	D1	D5
	 $X_1, X_2, X_3: CH$	No se menciona
 $R^3: H, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, CN, OMe, OEt$ $m: 0 - 1$	 $X_4, X_5, X_6, X_7: CH$ opcionalmente sustituido, N	 $R^5: H, \text{hal\u00f3geno, ciano, alquil, } -(O)\text{alquil, } N(R_7)_2$ $R_7: H, \text{alquil o alquil sustituido}$
 $R^6: H, \text{alquil}_{C_{1-6}}, \text{cicloalquil}_{C_{3-6}}$ $i: 0 - 2$	No se menciona	
 $R^1: H, \text{alquil}_{C_{1-6}}, \text{cicloalquil}_{C_{3-6}}$ $R^2: H, \text{alquil}_{C_{1-6}}, -C(O)NH_2, -C(O)R^5, -SO_2R^5, -C(O)OR^1$ o R^1 y R^2 junto con el N forman un heterociclo opcionalmente sustituido con R^5	No se menciona	 $R_1: H, \text{alquil, alquil sustituido}$ $R_2: H, \text{alquil, alquil sustituido, } -C(O)R_3 \text{ o } -S(O)_2R_3$

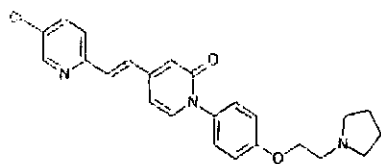
Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la t\u00e9cnica cercano a la invenci\u00f3n definida en la reivindicaci\u00f3n 1 porque divulgan compuestos antagonistas del receptor R1 de la hormona concentradora de melanina.

El documento D1 ense\u00f1a compuestos de f\u00f3rmula (I) que corresponden con los compuestos de la solicitud cuando X y Y: -O-, -CH2- o =CH-, X y Y no son ambos -O-, -- es un enlace doble y R3 y R4 corresponden a sustituyentes o n y/o m son 0 (P\u00e1g. 112, reivindicaci\u00f3n 1).

El documento D1 tambi\u00e9n ense\u00f1a la actividad de los compuestos como antagonistas de MCH-1R (P\u00e1g. 57, p\u00e1rrafo 170 - P\u00e1g. 58, p\u00e1rrafo 172), composiciones farmac\u00e9uticas (P\u00e1g. 111, p\u00e1rrafos 439 - 441; P\u00e1g. 114, reivindicaci\u00f3n 23) y combinaciones con otros ingredientes activos como agentes anti-obesidad o agentes para el tratamiento de la diabetes (P\u00e1g. 62, p\u00e1rrafo 191). Para mayor ilustraci\u00f3n se traen a colaci\u00f3n ejemplos espec\u00edficos dados a conocer en el documento D1:



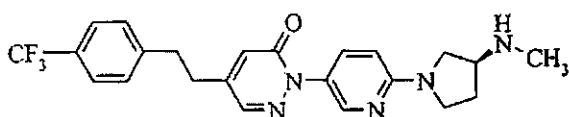
Ejemplo 11 (P\u00e1g. 10, tabla 1).



Ejemplo 47 (Pág. 17, tabla 1).

El documento D2 revela compuestos de fórmula (XI) cuando R^3 es H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , CN, OMe o OEt, m es 0 – 1, R^6 es H, R^1 es H, alquil C_{1-6} y R^2 es H, alquil C_{1-6} , $-C(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-C(O)OR^1$ (Pág. 57 y 58, reivindicación 1).

Adicionalmente, el documento D2 divulga una composición de los compuestos de fórmula (Pág. 61, reivindicación 18). Para ilustración en el documento D2 se encuentra el ejemplo siguiente:



Ejemplo 9 (Pág. 43)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos del documento D1 consiste en que el anillo de piridina que se encuentra directamente unido al anillo de piridin-2-ona se encuentra sustituido por un pirrol que a su vez se encuentra sustituido con un grupo amino.

El efecto que logra el incluir el anillo pirrol sustituido con un grupo amino es la obtención de compuestos antagonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina alternativos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los compuestos conocidos del documento D1 para obtener compuestos alternativos con actividad antagonista de la hormona concentradora de melanina”.

Sin embargo, compuestos con el anillo de piridina con un sustituyente pirrol que a su vez se encuentran sustituidos por un grupo amino ya se encontraban divulgados en el documento D2 que enseña compuestos de fórmula (XI) (Pág. 9, línea 5) como el ejemplo 9 (Pág. 43).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el sustituyente pirrol sustituido por amina en el anillo de piridina en los compuestos del documento D1 como se enseña en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 23 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

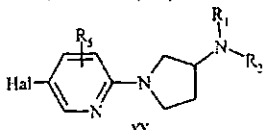
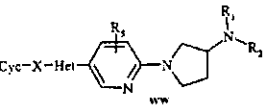
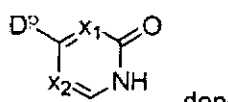
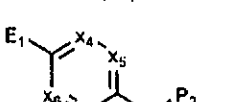
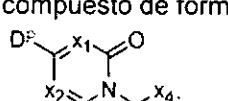
Las reivindicaciones 1 – 23 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 24 consiste en un procedimiento para la elaboración de un compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo que comprende los pasos de

- (i) Calentar las 2-halo-5 bromopiridinas sustituidas con 3-hidroxipirrolidina en presencia de base para proveer intermediario de hidroxipirrolidina (G);

- (ii) Formar el intermediario mesilato (H);
- (iii) Desplazar el grupo mesilato con amina sustituida para proveer el intermediario 2-aminopiridina sustituido (E); y
- (iv) Acoplamiento mediado por cobre del intermediario de la 2-aminopiridina sustituida (E) con el intermediario de la piridona sustituida (D) para proveer 2-aminopiridina-piridona (F).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2	D1
Procedimiento que comprende:	Procedimiento que comprende:	Procedimiento que comprende:
Calentar las 2-halo-5bromopiridinas sustituidas con 3-hidroxipirrolidina en presencia de base para proveer intermediario de hidroxipirrolidina (G)	2,5-dibromopiridina y 3- hidroxipirrolidina se hacen reaccionar para obtener el piridinilpirrolidinol	No se menciona
Formar el intermediario mesilato (H)	Hacer reaccionar el piridinilpirrolidinol con MsCl para obtener el mesilato	No se menciona
Desplazar el grupo mesilato con amina sustituida para proveer el intermediario 2-aminopiridina sustituido (E)	Hacer reaccionar el mesilato con una amina para obtener la piridinilpirrolidinilamina	No se menciona
Acoplamiento mediado por cobre del intermediario de la 2-aminopiridina sustituida (E) con el intermediario de la piridona sustituida (D) para proveer 2-aminopiridin-piridona (F)	Por reacción mediada por cobre se hace reaccionar el compuesto (vv)  con el compuesto (uu) Cyc-X-Het uu para obtener el compuesto (ww) 	Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)  donde D^P: Ar^P-Y₁-Y₂-Y₃ con un compuesto de fórmula (III)  donde E₁ es un grupo saliente en presencia de cobre para obtener un compuesto de fórmula  (IV)

Los documentos D1 y D2 se consideran el ET cercano porque divulga procedimientos para la elaboración de compuestos como los de la solicitud.

El documento D2 revela un procedimiento de síntesis en el que 2,5-dibromopiridina y 3- hidroxipirrolidina se hacen reaccionar para obtener el piridinilpirrolidinol, el cual se hace reaccionar con MsCl para obtener el mesilato, posteriormente éste reacciona con una amina para obtener la piridinilpirrolidinilamina (Pág. 12, esquema 4), el compuesto de fórmula (vv) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (uu) en presencia de cobre para producir el compuesto de fórmula (ww) (Pág. 11, esquema 1).

El documento D1 enseña un procedimiento de síntesis en el que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (IV) (Pág. 44, párrafo 80), la reacción se realiza en presencia de cobre (Pág. 49, párrafos 95 y 99).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 24 y el procedimiento del documento D1 consiste en que la 2-aminopiridina sustituida (E) reacciona con el intermediario de la piridona sustituida (D) por acoplamiento mediado por cobre, mientras que en el documento D1 la reacción ocurre entre los compuestos de fórmula (uu) y (vv).

El efecto logrado por el hecho de hacer reaccionar la 2-aminopiridina sustituida (E) con el intermediario de la piridona sustituida (D) por acoplamiento mediado por cobre es la obtención de 2- aminopiridin-piridona (F).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en “cómo modificar el procedimiento conocido en el documento D1 para obtener el compuesto 2-aminopiridin-piridona (F).”

Sin embargo, en el documento D2 se revela que un compuesto de fórmula (vv) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (uu) en presencia de cobre para obtener el compuesto (ww) (Pág. 11, esquema 1), y el documento D1 revela enseña un procedimiento de síntesis en el que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (IV) (Pág. 44, párrafo 80) donde la reacción se realiza en presencia de cobre (Pág. 49, párrafos 95 y 99).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría en el procedimiento del documento D2 la reacción divulgada entre compuestos de fórmula (II) y (III) del documento D1 para obtener un compuesto (F) puesto que es el mismo tipo de reacción aplicado a compuestos similares que se diferencian en sus sustituyentes llegando así al objeto de la reivindicación 24 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

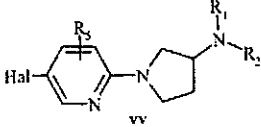
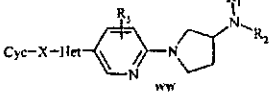
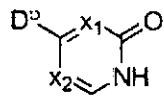
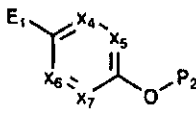
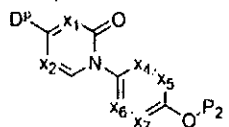
Conclusión:
La reivindicación 24 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 25 consiste en: un procedimiento para la elaboración de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo que comprende los pasos de

- (i) Tratar 2-halo-5bromopiridina sustituida con piperidina, pirrolidina o azetidine sustituida en la presencia de base para proveer el intermediario aminopiridina sustituido (E); y
- (ii) Acoplamiento mediado por cobre del intermediario aminopiridina sustituido (E) con el intermediario piridona sustituido (D) para proveer 2-aminopiridina-piridona 2- aminopiridina-piridona (F).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2	D1
Procedimiento que comprende:	Procedimiento que comprende:	Procedimiento que comprende:

Características esenciales	D2	D1
Tratar 2-halo-5bromopiridina sustituida con piperidina, pirrolidina o azetidine sustituida en la presencia de base para proveer el intermediario aminopiridina sustituido (E)	Tratar 2,5-dibromopiridina con aminopirrolidina (a) para obtener la pirimidil pirrolidilamina (b)	No se menciona
Acoplamiento mediado por cobre del intermediario aminopiridina sustituido (E) con el intermediario piridona sustituido (D) para proveer 2-aminopiridina-piridona 2-aminopiridina-piridona (F)	Por reacción mediada por cobre se hace reaccionar la fórmula (vv)  Con la fórmula (uu) Cyc-X-Het uu para obtener el compuesto  ww	Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)  donde D^p: Ar^p-Y₁-Y₂-Y₃ con un compuesto de fórmula (III)  donde E₁ es un grupo saliente en presencia de cobre para obtener un compuesto de fórmula  (IV)

Los documentos D1 y D2 se consideran el ET cercano porque divulga procedimientos para la elaboración de compuestos como los de la solicitud.

El documento D2 revela un procedimiento de síntesis en el que se trata 2,5-dibromopiridina con aminopirrolidina (a) para obtener la pirimidil pirrolidilamina (b) (Pág. 11, esquema 3), y el compuesto de fórmula (vv) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (uu) en presencia de cobre para producir el compuesto de fórmula (ww) (Pág. 11, esquema 1).

El documento D1 enseña un procedimiento de síntesis en el que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (IV) (Pág. 44, párrafo 80), la reacción se realiza en presencia de cobre (Pág. 49, párrafos 95 y 99).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 25 y el procedimiento del documento D1 consiste en que la 2-aminopiridina sustituida (E) reacciona con el intermediario de la piridona sustituida (D) por acoplamiento mediado por cobre, mientras que en el documento D1 la reacción ocurre entre los compuestos de fórmula (uu) y (vv).

El efecto logrado por el hecho de hacer reaccionar la 2-aminopiridina sustituida (E) reacciona con el intermediario de la piridona sustituida (D) por acoplamiento mediado por cobre es la obtención de 2-aminopiridin-piridona (F).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en "cómo modificar el procedimiento conocido en el documento D1 para obtener el compuesto 2-aminopiridin-piridona (F)."

Sin embargo, en el documento D2 se revela que un compuesto de fórmula (vv) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (uu) en presencia de cobre para obtener el compuesto (ww) (Pág. 11, esquema 1), y el documento D1 revela enseña un procedimiento de síntesis en el que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (IV) (Pág. 44, párrafo 80), la reacción se realiza en presencia de cobre (Pág. 49, párrafos 95 y 99).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría en el procedimiento del documento D2 la reacción divulgada entre compuestos de fórmula (II) y (III) del documento D1 para obtener un compuesto (F) puesto que es el mismo tipo de reacción aplicado a compuestos similares que se diferencian en sus sustituyentes llegando así al objeto de la reivindicación 25 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

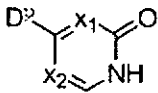
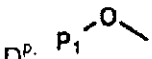
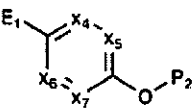
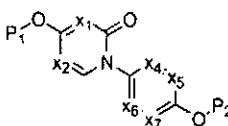
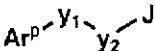
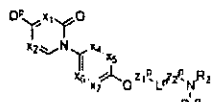
Conclusión:
La reivindicación 25 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 26 consiste en un procedimiento para la elaboración de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo que comprende los pasos de

- (i) Oxidar metilisonicotinato hasta su N-óxido;
- (ii) Tratar dicho N-óxido con anhídrido acético en metanol para proveer metil 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato;
- (iii) Reducir el éster de piridincarboxilato con LiBH4 seguido por protección del alcohol primario como el éter de TBDMS para proveer el intermediario (I);
- (iv) Acoplamiento mediado por cobre del intermediario de 2-aminopiridina (E) con el intermediario (I) para proveer el intermediario sustituido (J);
- (v) Remoción catalizada por ácido del grupo protegido por sililo intermediario (J) seguido por sometimiento a una reacción de Mitsunobu con fenol sustituido para proveer 2-aminopiridina-piridona (F).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
Procedimiento que comprende:	Procedimiento que comprende:	Procedimiento que comprende:
Oxidar metilisonicotinato hasta su N-óxido	No se menciona	Oxidar  a 
Tratar dicho N-óxido con anhídrido acético en metanol para proveer metil 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato	No se menciona	Tratar con Ac ₂ O
Reducir el éster de piridincarboxilato con LiBH4 seguido por protección del alcohol primario como el éter de TBDMS para proveer el intermediario (I)	No se menciona	EL TBDMS se utiliza como grupo protector del alcohol

Características esenciales	D1	D3
Acoplamiento mediado por cobre del intermediario de 2-aminopiridina (E) con el intermediario (I) para proveer el intermediario sustituido (J)	Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)  donde  con un compuesto de fórmula (III)  donde E₁ es un grupo saliente en presencia de cobre para obtener un compuesto de fórmula  (IV-b)	No se menciona
Remoción catalizada por ácido del grupo protegido por sililo intermediario (J) seguido por sometimiento a una reacción de Mitsunobu con fenol sustituido para proveer 2-aminopiridina-piridona (F)	Remover el grupo protector P₁ y tratar el compuesto con un grupo  (V) do nde J es un grupo hidroxilo para obtener luego un compuesto de fórmula (VII)  (VII)	No se menciona

Los documentos D1 y D3 se consideran el ET cercano porque divulga procedimientos para la elaboración de compuestos como los de la solicitud.

El documento D1 revela un procedimiento de síntesis en el que un compuesto de fórmula (II) reacciona con un compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (IV-b), remover el grupo protector P₁ y tratar el compuesto con un grupo de fórmula (V) donde J es un grupo hidroxilo para obtener el compuesto de fórmula (VII) (Pág. 44, párrafo 80 – Pág. 46, párrafo 82)

El documento D3 enseña un procedimiento de síntesis en el que un compuesto de fórmula (1) se oxida para producir un compuesto de fórmula (2), el cual es tratado con Ac₂O (Pág. 1142, Fl. 254), y en el que el TBDMS se utiliza como grupo protector del alcohol (Pág. 1144, Fl 256).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 26 y el procedimiento del documento D1 consiste en que el compuesto de partida se obtiene mediante la oxidación de metilisonicotinato hasta su N-óxido, tratando dicho N-óxido con anhídrido acético en metanol para proveer metil 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato y reduciendo el éster de piridincarboxilato con LiBH₄ seguido por protección del alcohol primario como el éter de TBDMS.

El efecto logrado por oxidación de metilisonicotinato hasta su N-óxido, tratando dicho N-óxido con anhídrido acético en metanol para proveer metil 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridincarboxilato y reduciendo el éster de piridincarboxilato con LiBH4 seguido por protección del alcohol primario como el éter de TBDMS es la obtención del intermediario (I) para proveer un método de síntesis alternativo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en "cómo modificar el procedimiento conocido en el documento D1 para obtener el compuesto 2-aminopiridin-piridona (F) utilizando un intermediario alternativo como el (I)."

Sin embargo, el documento D3 ya enseñaba un procedimiento de síntesis en el que un compuesto de fórmula (1) se oxida para producir un compuesto de fórmula (2), el cual es tratado con Ac₂O (Pág. 1142, Fl. 254), y en el que el TBDMS se utiliza como grupo protector del alcohol (Pág. 1144, Fl 256).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría en el procedimiento del documento D1 un intermediario obtenido mediante el proceso de síntesis divulgado en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 26 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 26 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

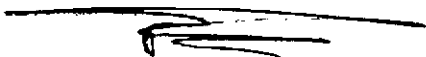
7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 1741703	Nivel Inventivo	1 – 26
D2	WO 2005/103039	Nivel Inventivo	1 - 25
D3	SEMPLE, G., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 13, Págs. 1141 - 1145	Nivel Inventivo	26

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 07 SET. 2012

Elaborado por: Jeny Paola Villate Becerra
Revisado por: Consuelo Leguizamón
Expediente 10 084 485 1er Art 45



Pergamon

Synthesis and Biological Activity of Kappa Opioid Receptor Agonists. Part 2: Preparation of 3-Aryl-2-pyridone Analogues Generated by Solution- and Solid-Phase Parallel Synthesis Methods

Graeme Semple,^{a,*} Britt-Marie Andersson,^b Vijay Chhajlani,^b Jennie Georgsson,^a Magnus J. Johansson,^a Åsa Rosenquist^a and Lars Swanson^a

^aDepartment of Medicinal Chemistry, AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83, Sweden

^bDepartment of Biochemistry and Cell Biology, AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83, Sweden

Received 27 August 2002; accepted 17 December 2002

Abstract—New analogues of the previously described 3-aryl pyridone KOR agonists have been synthesised by parallel synthetic methods, both in solution- and with solid-phase chemistry, making use of the well known and versatile Mitsunobu, Suzuki and Buchwald reactions. Opioid receptor binding data for the compounds produced is reported.

© 2003 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

We reported recently on the design and synthesis of potent and selective pyridone-based agonists of the kappa opioid receptor (KOR) based on our understanding of the mode of binding of the classical N-C-C N CO KOR agonist pharmacophore.¹ As part of our continuing examination of compounds of this type, we now wish to describe the synthetic strategy used to prepare, and the opioid receptor affinity of, a selection of related analogues. A key driver in these endeavours was to introduce more polar substituents to reduce lipophilicity and increase the polar surface area of the resultant compounds, the overall objective being to reduce their ability to cross the blood–brain barrier whilst hopefully maintaining efficacy at the receptor.² Such compounds may still act at peripherally located KORs and thus may be useful for the treatment of visceral pain, avoiding as they would the well-documented central side effects of previously known KOR agonists.³ To this end, we have now developed highly flexible parallel synthesis methods amenable to the preparation of a wide variety of substituted analogues for further SAR exploration.

Our original synthesis of the 3-aryl-pyridin-2-one series of KOR agonists made use of a sodium hydride mediated alkylation of 3-aryl- or 3-bromo-pyridin-2-one with 1-(2-chloro-2-phenylethyl) pyrrolidine in DMF.¹ For the first stage of our initial SAR expansion, we employed the same synthetic step to investigate the effect of incorporating additional nitrogen atoms into the central heterocyclic portion of the molecule, as shown in Figure 1. In each case, the incorporation of a single nitrogen atom reduces the calculated logP of the resultant compound by 1.5–2 log units compared to the corresponding pyridone. The pyridones **4a,b** (Fig. 1, X,Y,Z=C) have been described previously.¹ The synthesis of the analogous pyrazinone **4e** (Y,Z=C; X=N) was achieved in two steps by condensation of phenyl glycinamide with glyoxal,⁴ followed by alkylation of the resultant heterocycle **6** with 1-(2-chloro-2-phenylethyl) pyrrolidine regioselectively and in good yield, using the same conditions as for the pyridone. The pyridazinone **4f** (X,Y=C; Z=N) was prepared by alkylation of 5-phenyl-4,5-dihydropyridazin-3-one **7**,⁵ again under the same conditions. The major product of the reaction was the pyridazinone resulting from alkylation and concomitant oxidation of the heterocycle. Two minor non-oxidised alkylation products were also isolated, and HPLC-MS analysis indicated that they had arisen from direct alkylation of the dihydro- ring, suggesting that

*Corresponding author at current address: Arena Pharmaceuticals, 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, USA. Fax: +1-858-453-7210; e-mail: gsemple@arenapharm.com; <http://www.arenapharm.com>

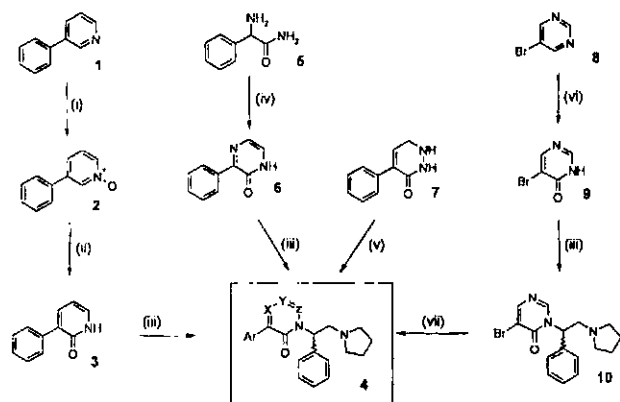


Figure 1. Reagents and conditions: (i) H_2O_2 , AcOH , 80°C , 18 h, 90%; (ii) Ac_2O , 80°C , 43%; (iii) (a) NaH , DMF , 0°C , 1 h; (b) 1-(2-chloro-2-phenylethyl) pyrrolidine, rt 55–60%; (iv) CHOCHO , methanol, 1 M NaOH , 69%; (v) (a) NaH , DMF , 0°C , 1 h; (b) 1-(2-chloro-2-phenylethyl) pyrrolidine, rt 32%; (vi) $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$, H_2SO_4 , acetone, rt to reflux, 2 h, 88%; (vii) ArB(OH)_2 , Pd(OAc)_2 , dioxan, NaHCO_3 , 80°C , 4 h 60–70%.

the oxidation event may be secondary to alkylation. Neither of these purported dihydro- compounds showed any biological activity and were not further characterised.

The pyrimidinone analogues **4c,d** ($\text{X}, \text{Z} = \text{C}$; $\text{Y} = \text{N}$) were prepared in three steps, the aryl group being appended in the final step by Suzuki coupling. Commercially available 5-bromopyrimidine **8** was converted to the bromopyrimidinone **9** in one step by treatment with peracetic acid and sulfuric acid as described previously.⁶ Alkylation of this bromo-heterocycle with 1-(2-chloro-2-phenylethyl) pyrrolidine to provide **10**, again proceeded in good yield. Suzuki coupling of the requisite boronic acid was carried out under the conditions previously described.¹ Purification of all the analogues in this phase of the study was by conventional column chromatography and the data provided in Table 1 represents mean IC_{50} values for the fully purified compounds.⁷ It can be seen from these data that the inclusion of an additional nitrogen atom in the central heterocyclic portion of the molecule the parent structure, results in a decrease in affinity for the cloned human KOR by at least one order of magnitude. It appears however, that additional substituents to the terminal ring may provide a similar SAR to that for the pyridone, as the 2,4-dichloro substituted pyrimidinone **4d**, showed a significant improvement in binding over **4c**. In addition, **4d** maintained good selectivity over the other opioid receptors tested and showed a clear full agonist effect ($\text{ED}_{50} = 615 \pm 66 \text{ nM}$ cf. $24 \pm 1.8 \text{ nM}$ for U-69,593).

$\text{E}_{\text{max}} > 95\%$ relative to U-69593) in our in vitro functional test.⁸ However, due to their 10–20-fold weaker activity when compared to **4b**, these structures were not pursued further.

Whilst the alkylation reactions outlined above proceed cleanly and in adequate yield, there are limitations to the range of chloro-amines that can be prepared for use in the alkylation step. This component was obtained by treatment of 2-pyrrolidino-1-phenylethanol with thionyl chloride under reflux,⁹ and dehydration became a significant competing process when we tried to apply these conditions to other related examples. Moreover, such compounds are mustard agents and must be handled with extreme caution. Thus, as an alternative to the key C–N bond formation step we investigated the use of the Mitsunobu reaction, which can readily tolerate a wide range of functional groups and generally proceeds under mild conditions. The reaction has also been adapted to both solution and solid phase multiple parallel synthesis, and has also been described using solid supported reagents.¹⁰ In addition, a wide variety of β -amino-alcohols, the considerably more benign building blocks required to couple to the pyridones, can be readily prepared in one or two steps from commercially available styrene oxides or aryl bromo-ketones as outlined in Figure 2. We found the latter route to be the most expedient, avoiding as it does the issue of regioselectivity in the epoxide ring opening, which can change significantly depending on the substituents on the Ar group.

Comins and co-workers have previously described conditions (triphenyl phosphine and diethylazodicarboxylate at rt in THF) under which they observed selective *O*-alkylation or mixtures of *O*- and *N*-alkylated products from the reaction of 2-pyridone with primary or secondary benzyl alcohols.¹¹ Undeterred, we investigated

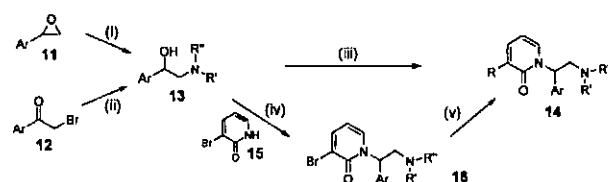


Figure 2. Reagents and conditions: (i) neat amine, reflux, or amine in methanol, reflux 15–90%; (ii) (a) amine, DIEA, DCM, rt; (b) NaBH_4 , MeOH, water, rt 40–75%; (iii) Bu_3P , TMAD, THF, 18 h, 40–80%; (iv) Bu_3P , TMAD, THF, 18 h, 88%; (v) Suzuki, ArB(OH)_2 , Pd(OAc)_2 , dioxan, NaHCO_3 , 80°C , 4 h, 40–90% or Buchwald, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, R-BINAP, dioxan, 90°C , 18 h, 40–90%.

Table 1.

No.	Ar	X	Y	Z	κ -Binding IC_{50} (nM $\pm$ SEM) ^a	δ -Binding IC_{50} (nM)	μ -Binding IC_{50} (nM)
4a	Ph	C	C	C	56 $\pm$ 18	> 10,000	> 10,000
4b	2,4-Cl ₂ Ph	C	C	C	2.3 $\pm$ 0.2	> 10,000	2100
4c	Ph	C	N	C	1760 $\pm$ 260	n.d.	n.d.
4d	2,4-Cl ₂ Ph	C	N	C	41 $\pm$ 7	> 10,000	9600
4e	Ph	N	C	C	2450 $\pm$ 520	n.d.	n.d.
4f	Ph	C	C	N	550 $\pm$ 70	n.d.	n.d.

Values for δ and μ binding are from single determinations. n.d., Value not determined.

^aValues for κ binding are the arithmetical mean of at least three determinations $\pm$ SEM.

this, and a variety of alternative procedures and found that good yields for *N*-alkylation of 3-arylpyridin-2-ones with amino alcohols could be achieved using Bu_3P and 1,1'-azobis(*N,N*-dimethylformamide) (TMAD) as the catalytic dehydrating system, with *N* versus *O* selectivities in general between 85:15 and 99:1. In addition, the combination of these reagents, and the presence of a basic amino group in our products allowed us to apply a rapid purification procedure using simple filtration, followed by ion-exchange on pre-packed SCX columns, facilitating the deployment of this chemistry in a parallel format. Having previously demonstrated in principle, that the pyridone series had functional agonist properties, we examined only the binding affinities of the new compounds for opioid receptors at this stage. After analysis by HPLC-MS, those mixtures that were of >85% purity (i.e., <15% *O*-alkylated product) were screened in the KOR binding assay at a single concentration of either 1 or 10 μM . In a typical run, a batch of 40 parallel Mitsunobu reactions resulted in only four examples where this criterion was not met [specifically 1-(2-hydroxy-3,4-dimethylbutyl) pyrrolidine in place of 2-pyrrolidino-1-arylethanol gave almost exclusive *O*-alkylation]. First estimates of the IC_{50} for most compounds were made by determination of five-point dose-response curves at this stage. Selected examples, chosen to answer specific medicinal chemistry questions, were then further purified to homogeneity (>96% purity, leaving essentially no *O*-alkylated product) by parallel preparative HPLC. Full dose-response curves were then determined for binding to kappa, delta and mu opioid receptors and the data provided in Table 2 represents mean IC_{50} values for the fully purified material.

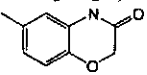
Manipulation of the pyrrolidine group did not provide any improvement in the binding affinities of the resultant compounds when compared to the parent series.

Other basic groups were tolerated however, with the 3-hydroxy-1-pyrrolidine replacement being the most promising, and providing some useful increase in polar surface area. Non-cyclic dialkyl amine groups in this position (e.g., 14, $\text{R,R''} = \text{Et}$) resulted in significant loss in binding affinity (data not shown) as did incorporation of the less basic 1-imidazole moiety. In keeping with our previous observations, the SAR here is similar to that described for the classical ethylene diamine series of KOR agonists.¹²

The majority of substituents we looked at for our initial investigation of substitution on the Ar group, did not increase the polar surface area of the molecules. However, some of the examples that did are also shown in Table 2. Of these, the 3-carboxymethyl ether substituted analogue 14i had disappointingly poor activity given that the same substitution has been used to confer peripheral selectivity in the classical series.¹³ Again, there were no substituents tested which were better than the parent compound (with the exception of chloro substituted analogues which *increased* lipophilicity—data not shown), but the benzomorpholinone analogue 14j, was only 7-fold poorer in binding affinity to the KOR than its parent compound and was considerably less lipophilic, giving us another useful pathway into more complex structures.

Crucially, the Mitsunobu procedure could also be applied to the bromopyridone 15 to provide intermediates of the type 16. By the addition of a second parallel step to incorporate the substituent R, using our previously described Suzuki coupling methodology,¹ followed by a second parallel ion-exchange purification step, a wide variety of compounds of the type 14, could be prepared in a matrix format whereby the SAR of substituents at three different positions could be examined

Table 2.

No.	R	Ar ₂	NR'R''	κ -Binding IC_{50} (nM $\pm$ SEM) ^a	δ -Binding IC_{50} (nM)	μ -Binding IC_{50} (nM)
14a (c. 4a)	Ph	Ph	1-Pyrrolidine	56.3 $\pm$ 18	> 10,000	> 10,000
14b	4- CF_3 -Ph	Ph	1-Pyrrolidine	8.7 $\pm$ 3.8	> 10,000	2716
14c	4- CF_3 -Ph	Ph	1-Morpholine	700 $\pm$ 400	> 10,000	> 10,000
14d	4- CF_3 -Ph	Ph	1-Imidazole	> 10,000	n.d.	n.d.
14e	4- CF_3 -Ph	Ph	1-Diazepine	1400 ^b	> 10,000	> 10,000
14f	Ph	Ph	1-(3-Hydroxy pyrrolidine) ^c	470 $\pm$ 140	> 10,000	> 10,000
14g	4- CF_3 -Ph	4-(NEt_2)-Ph	1-Pyrrolidine	3080 ^b	> 10,000	> 10,000
14h	4- CF_3 -Ph	4-MeO-Ph	1-Pyrrolidine	320 $\pm$ 150	> 10,000	> 10,000
14i	4- CF_3 -Ph	3-($\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$)-Ph ^d	1-Pyrrolidine	420 $\pm$ 190	5600	> 10,000
14j	4- CF_3 -Ph		1-Pyrrolidine	57 $\pm$ 15	> 10,000	> 10,000
14k	Ph-NH	Ph	1-Pyrrolidine	> 1,000	n.d.	n.d.
14l	4-Me-Ph-NH	Ph	1-Pyrrolidine	94 $\pm$ 29	> 10,000	n.d.
14m	4- CF_3 -Ph-NH	Ph	1-Pyrrolidine	82 $\pm$ 22	> 10,000	> 10,000
14n	4-Me-Ph-CH(CH_3)NH-	Ph	1-Pyrrolidine	330 $\pm$ 110	> 10,000	> 10,000
U-69,593	—	—	—	2.0 $\pm$ 0.1	5800 $\pm$ 1420	250 $\pm$ 24

n.d., Value not determined.

^aValues for κ binding are the arithmetical mean of at least two determinations $\pm$ SEM except where marked ^b, which are from single determinations. All values for δ and μ binding are from single determinations.

^cThe hydroxy group of the 3-hydroxy pyrrolidine was protected as the TBDMS ether prior to reaction with styrene oxide. The final compound was isolated by treatment of the partially purified product (after SCX purification) with TFA in DCM for 24 h, followed by preparative HPLC.

^dThe acid group was protected as the methyl ester during the synthesis. The final compound was isolated by treatment of the partially purified product (after SCX purification) with LiOH in dioxan/water for 4 h, followed by preparative HPLC.

simultaneously. Furthermore, coupling of amines using the palladium-mediated coupling conditions described by Buchwald and coworkers¹⁴ allowed preparation of amino substituted pyridones **14** (R = NH-aryl or NH-alkyl), a new class of potential kappa agonists. Again, purification was accomplished in parallel by ion exchange as outlined above. Representative examples of this latter series are shown in Table 2. In general the compounds were poorer KOR ligands than the parent series, but 4-substitution of the aryl ring in this case again provided an improvement in binding affinity, suggesting that they too bind in a manner similar to the classical series, and that the receptor pocket can accommodate substituents where the aryl ring is displaced from the pyridone ring. It was even more surprising to us that **14n**, in which these two rings are further separated, also retained weaker but significant binding affinity for the KOR.

At this stage, we opted to generate a small library of compounds with a hydroxyl group on the pyrrolidine ring. We already had an indication that this modification could be tolerated and we firmly believed that the SAR of the pyridone series and classical KOR agonist series, where such an addition can often provide significant improvements in potency,¹⁵ are very closely related. However, as an alternative to protection of the alcohol function with TBDMS with the addition of a final deprotection step under our solution conditions described above, we decided to investigate the use of a solid phase approach, wherein the hydroxyl group was protected in a similar manner, but by a resin-bound silyl group (Fig. 3). Thus, 3-(*S*)-hydroxy pyrrolidine¹⁵ was attached via the hydroxyl group to a Wang resin-bound benzylpropyl silyl linker, by treatment of the resin with the neat amine.

The resultant resin-bound amine could be heated with neat styrene oxide in a similar manner to the analogous solution phase reaction. Cleavage of a small portion of the resin showed that the ring opening of styrene oxide itself was completely regiospecific. Again, alkylation of aryl bromoketones followed by reduction with sodium borohydride was a more generally applicable route to ensure the required regiochemistry of the resultant amino-alcohol, and substituted analogues could be

readily prepared in this way. Having demonstrated that the Mitsunobu reaction of the amino alcohols with 3-bromo-2-pyridone gave predominantly *N*-alkylation in solution, we were pleased to find, following cleavage of a small portion of the resin produced here, that the same was true when the reaction was performed on solid phase, albeit with some minor modifications to the reaction conditions. Finally, Suzuki coupling of a commercially available set of 80 boronic acid derivatives, and acid catalysed cleavage of the final resin bound product, provided the 3-aryl-2-pyridone series **22**. The overall synthesis closely mirrored the optimised solution-phase route, but had the advantage of removing the two parallel purification stages required for the full application of that method. After analysis of the cleaved products by HPLC-MS (typical purity of mixtures of diastereomers > 85%, with the major impurities in each case arising from *O*-alkylation in the Mitsunobu reaction) and screening at 1 μ M in the KOR binding assay (68 of 80 examples showed > 50% inhibition of ligand binding at this concentration) selected examples were purified to homogeneity by parallel preparative HPLC. The data provided in Table 3, where we again report only selected results mainly from the more hydrophilic substituents, represents mean IC₅₀ values for the fully purified material.

In general, it appeared that most substitutions on the aryl ring had positive effects, although those substituents that provided the largest improvement in affinity in the unsubstituted pyrrolidine series,¹ were not necessarily those that were most beneficial here. The inclusion of oxygen containing groups was of clear benefit in the case of 2-formyl, 3-acetyl or 3-hydroxy-methyl, but had a detrimental effect when the group was 3-carboxy (**20m**). 3- or 4-Trifluoromethoxy substitutions also gave good improvements in binding affinity. As with the unsubstituted pyrrolidine series however, incorporation of two substituents onto the aromatic ring provided a further improvement in affinity for the KOR. In particular, the 2-methoxy substituent, whilst having only a modest effect on its own (**20b**), was able to assist in providing good affinity for the KOR in combination with additional substituents (**20d–g**) although there was a notable reduction in receptor selectivity in a couple of examples. A similar combination of substituent effects was seen with the 4-Fluoro analogue **20j**, the affinity of which was improved 4-fold by addition of a 3-methyl group (**20k**). The most potent compound of this type was **20e**, with an affinity for the KOR comparable to that of the literature standard compound, U-69,593 in our hands, and a significant reduction in lipophilicity compared to the pyridone **4a**. In addition, we were able to confirm that the compound was a full agonist at the KOR (ED₅₀ = 32 $\pm$ 9 nM in the GTP γ S binding assay⁸).

Incorporation of either thiophene or fused aromatic rings lead to a significant decrease in affinity in comparison to the most potent substituted phenyl analogues (e.g., **20**, R = 2-thiophene showed only 31% inhibition of radioligand binding @ 1 μ M). Reasonable activity could be rescued in this case though by incorporation of a 5-acetyl substituent (**20p**).

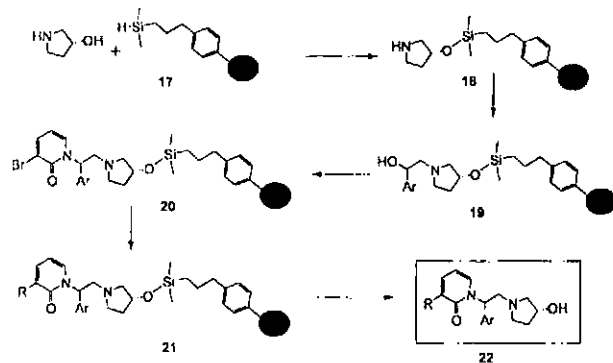
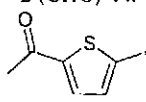


Figure 3. Reagents and conditions: (i) neat amine, 80 °C; (ii) styrene-oxide, 80 °C or (a) ArCOCH₂Br, DIEA, rt; (b) NaBH₄, MeOH, water, rt; (iii) Bu₃P, TMAD, THF, 18 h; (iv) ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, dioxan, NaHCO₃, 80 °C; (v) DCM, TFA.

Table 3.

No.	R	κ -Binding IC ₅₀ (nM $\pm$ SEM) ^a	δ -Binding IC ₅₀ (nM)	μ -Binding IC ₅₀ (nM)
20a (–14f)	Ph	465 $\pm$ 135	> 10,000	> 10,000
20b	2-OMe-Ph	94 $\pm$ 29	> 10,000	n.d.
20c	3-NH ₂ -Ph	25 $\pm$ 19	> 10,000	2910
20d	2-OMe, 5-Cl-Ph	53 $\pm$ 11	> 10,000	190 $\pm$ 23
20e	2-OMe, 5-F-Ph	5.5 $\pm$ 1.3	460 $\pm$ 230	> 10,000
20f	2,6-(OMe) ₂ -Ph	9.8 $\pm$ 7.8	> 10,000	3910
20g	2,5-(OMe) ₂ -Ph	6.9 $\pm$ 7.1	> 10,000	2220
20h	4-OCF ₃ -Ph	7.6 $\pm$ 5.7	> 10,000	> 5000
20i	3-OCF ₃ -Ph	22 $\pm$ 13	> 10,000	> 5000
20j	4-F-Ph	33 $\pm$ 27	> 10,000	> 10,000
20k	3-Me, 4-F-Ph	8.4 $\pm$ 6.9	> 10,000	> 5000
20l	3-(CH ₂ OH)-Ph	9.6 $\pm$ 2.6	> 10,000	> 5000
20m	3-(CO ₂ H)-Ph	41% @ 1 μ M	n.d.	n.d.
20n	4-(COCH ₃)-Ph	14 $\pm$ 5.8	> 10,000	1750
20o	2-(CHO)-Ph	13 $\pm$ 10	> 10,000	n.d.
20p		38 $\pm$ 11	> 10,000	> 10,000
U 69,593		2.0 $\pm$ 0.1	5800 $\pm$ 1420	250 $\pm$ 24

n.d., Value not determined.

^aValues for κ binding are the arithmetical mean of at least two determinations $\pm$ SEM except where marked ^b, which are from single determinations. All values for δ and μ binding are from single determinations.

These data clearly demonstrate the advantage of running multiple parallel reactions in lead expansion, as the SAR was far from predictable. Indeed data from the unsubstituted pyrrolidine series inferred that the chloro analogue, **20d** would be most potent here, when in fact it was one order of magnitude weaker in binding affinity to the KOR than **20e**.

In summary, we have prepared a number of new analogues of our previously described 3-aryl pyridone KOR agonists. We have concentrated our efforts on changes to the structure aimed at reducing the lipophilicity and increasing the polar surface area of the resultant molecules. To expand the range of accessible derivatives we have developed parallel synthetic procedures, both in solution and on solid phase, making use of the well known and versatile Mitsunobu, Suzuki and Buchwald reactions. Although we have herein reported on the individual chemistry steps developed, the serial use of such parallel methods clearly provides a powerful tool for the exploration of the SAR of the resultant KOR agonist series. Using these techniques, we have been able to uncover interesting new structures that have served to direct our further work in this area and these efforts will be reported in due course.

References and Notes

- Semple, G.; Andersson, B. M.; Chhajlani, V.; Georgsson, J.; Johansson, M.; Lindschoien, M.; Pontén, F.; Rosenquist, Å.; Sörenson, H.; Swanson, L.; Swanson, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 197.
- Clark, D. E. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 815.
- Rimoy, G. H.; Wright, D. M.; Bhaskar, N. K.; Rubin, P. C. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, *46*, 203.
- Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 78.
- Breukelman, S. P.; Meakins, G. D.; Roe, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1627.
- Kress, T. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3073.
- All opioid receptor binding affinities were determined by classical filter binding methods, measuring the displacement of the appropriate radiolabelled ligand from membranes of HEK293 cells overexpressing the requisite human opioid receptor. Ligands used were [¹²⁵I]-(D-Pro¹⁰)-Dynorphin A(1-(κ), [¹²⁵I]-Enkephalin (μ) and [¹²⁵I]-Deltorphin (δ).
- Functional activity was determined using a radiolabelled [³⁵S]-GTP γ S assay, again using membranes of HEK-293 cells overexpressing the human kappa opioid receptor.
- Shapiro, S. L.; Soloway, H.; Freedman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6060.
- Pelletier, J. C.; Kincaid, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 797.
- Barrett, A. G. M.; Roberts, R. S.; Schroder, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2999.
- Comins, D. L.; Jianhua, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2819.
- Costello, G. F.; James, R.; Shaw, J. S.; Slater, A. M.; Stutchbury, N. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 181.
- Shaw, J. S.; Carroll, J. A.; Alcock, P.; Main, B. G. *Br. J. Pharmacol.* **1989**, *96*, 986.
- Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215. In a typical procedure, the bromopyridone derivative **16**, the required amine (0.95 equiv) and the catalyst components, Pd₂(dba)₃ and R-BINAP, were placed in each well of a dry Robbins block. Dry dioxan was added and the block sealed and agitated under argon for 18 h at 90 °C. The reaction mixtures were filtered through silica plugs (eluting with 0.2% ammonia in EtOAc), and then purified by ion exchange on pre-packed SCX columns.
- For example our own unpublished data for asimadoline¹⁶ and its des-hydroxy analogue showed that the former is around 10-fold more potent in both binding and function at the KOR. In addition it is the *S*-isomer at the hydroxyl position which is most active.
- Barber, A.; Bartoszyk, G. D.; Bender, H. M.; Gottschlich, R.; Greiner, H. E.; Harting, J.; Mauler, F.; Minck, K. O.; Murray, R. D.; Simon, M. *Br. J. Pharmacol.* **1994**, *113*, 1317.