

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N° **PCT 03-36515**

64 TÍTULO **DERIVADOS DE NAFTALENO**

61 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07C 43/215 A61K 31/00**

71 SOLICITANTE **RODOLFO AG**

DOMICILIO **BASEL, SUIZA**

74 APODERADO **JIMENA ESCOBAR SUZUKI**

22 BOGOTÁ, D C. **MAYO 28, 2002**



Indicacion : 03036515 00000000
Fecha (IMP): 2003-05-02 16:56:44

Folios: 153

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 036515 write : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35

Nacionalidad o Domicilio: CH-4056 Basilea,
Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/13605

Fecha Noviembre 22, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/042248 A3

Fecha Mayo 30, 2002

6 TÍTULO (54) DERIVADOS DE NAFTALENO.

6 Clasificación Internacional (51)

C 07C 43/215, A61K 31/00

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
REINO UNIDO

(32) Fecha
Noviembre 24, 2000

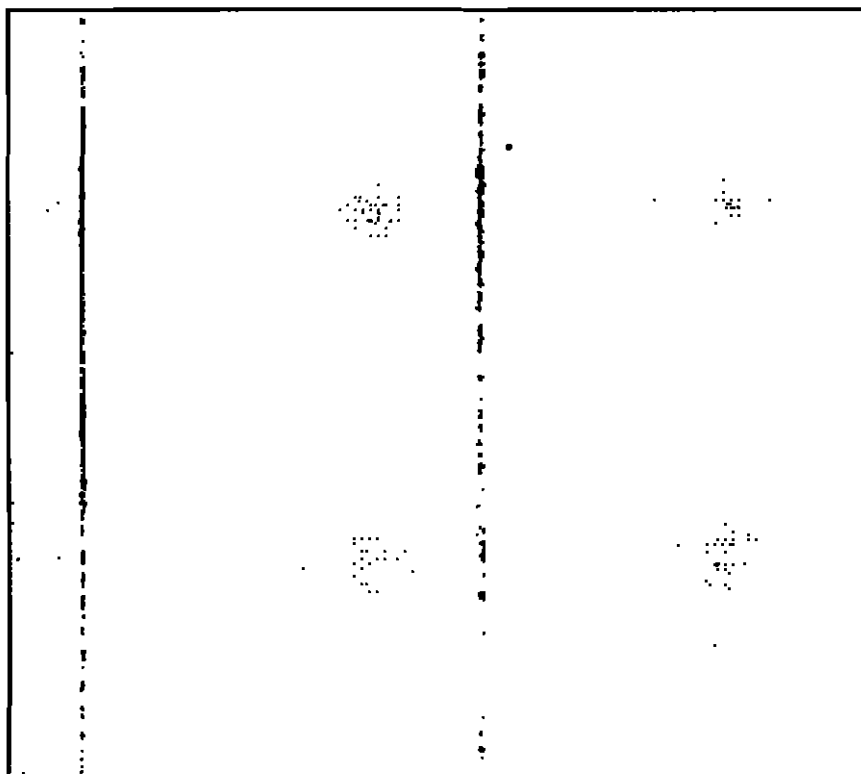
(31) Número de Solicitud
0028702.9

9 Comprobante de pago No. 03 - 17.319

Fecha Marzo 11, 2003

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C: 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2548 PCT

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **CHRISTOPHER THOMAS BRAIN**
(Londres, WC1E 6BN Reino Unido);
- 2.) **ANDREW JAMES CULSHAW**
(Londres, WC1E 6BN Reino Unido);
- 3.) **EDWARD KAROL DZIADULEWICZ**
(Londres, WC1E 6BN Reino Unido);
- 4.) **ULRICH SCHOPFER**
(79539 Lörrach, Alemania).

2548



3

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

Radicacion : 03036515 00000000

Folios: 153

Fecha (ARM): 2003-05-02 16:56:44

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 17,319
FECHA : MARZO 11 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6510321	07/03/2003	4,645,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **DERIVADOS DE NAFTALENO** ".

Clase: C 07


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

P + TM Dept.

11 Feb. 2002

M/L	M/D	F/L	PS/TS	
-----	-----	-----	-------	--

Admin:

To:
Becker, Konrad
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

(PCT Rule 20.5(c))

08 02 2002

IMPORTANT NOTIFICATION

Priority date (day/month/year)
24/11/2000 ✓

Title of the invention

3. ☐ Other: _____

Name and mailing address of the Receiving Office

 **European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2**
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Ulrike Staab

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No. **PCT/EP 0 1 / 1 3 6 0 5****22 NOV 2001****(22.11.01)**

International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE**PCT INTERNATIONAL APPLICATION**

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) **4-31662A**

Box No. I TITLE OF INVENTION NAPHTHALENE DERIVATIVES	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Sheet No. ...2...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> BRAIN, Christopher Thomas The Novartis Institute for Medical Sciences 5 Gower Place London, WC1E 6BN GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> CULSHAW, Andrew James The Novartis Institute for Medical Sciences 5 Gower Place London, WC1E 6BN GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> DZIADULEWICZ, Edward Karol The Novartis Institute for Medical Sciences 5 Gower Place London, WC1E 6BN GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> SCHOPFER, Ulrich Mauerstrasse 4 79539 Lörrach DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Sheet No. ...3...

Box No.V DESIGNATION OF STATES Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GE Georgia | ☒ MW Malawi |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexico |
| ☒ AL Albania | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ AM Armenia | ☒ HR Croatia | ☒ NO Norway |
| ☒ AT Austria | ☒ HU Hungary | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AU Australia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LU Luxembourg | |
| ☒ DE Germany | ☒ LV Latvia | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MA Morocco | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | | ☒ US United States of America |
| ☒ EE Estonia | ☒ MG Madagascar | |
| ☒ ES Spain | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ FI Finland | ☒ MN Mongolia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ GB United Kingdom | | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZA South Africa |
| | | ☒ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--|--|--------------------------------|
| ☒ EC Ecuador | ☒ .. OM Oman (from 26.10.01) | ☐ |
| ☒ PH Philippines | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Sheet No. ...4....

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below:

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant:

- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor:

- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV:

- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application:

- (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Box No. VI

PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 24 November 2000 (24.11.00)	0028702.9	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organisation for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
-----------------------	--------	------------------------------

Box No. VIII

DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Number of declarations

Form PCT/RO/101 (third sheet) (March 2001)

See Notes to the request form

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																													
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">request (including declaration sheets) :</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">6</td> </tr> <tr> <td>description (excluding sequence listing part) :</td> <td style="text-align: right;">41</td> </tr> <tr> <td>claims :</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>abstract :</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>drawings :</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Sub-total number of sheets :</td> <td style="text-align: right;">51</td> </tr> <tr> <td colspan="2">sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) :</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Total number of sheets :</td> <td style="text-align: right;">51</td> </tr> </table> (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	request (including declaration sheets) :	6	description (excluding sequence listing part) :	41	claims :	3	abstract :	1	drawings :	0	Sub-total number of sheets :	51	sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) :			0	Total number of sheets :	51	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>2. ☒ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37588</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column</td> </tr> <tr> <td>10. ☐ other (specify):</td> <td></td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☒ original separate power of attorney	1	3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37588	2	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	1	7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column		10. ☐ other (specify):	
request (including declaration sheets) :	6																																												
description (excluding sequence listing part) :	41																																												
claims :	3																																												
abstract :	1																																												
drawings :	0																																												
Sub-total number of sheets :	51																																												
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) :																																													
	0																																												
Total number of sheets :	51																																												
1. ☒ fee calculation sheet	1																																												
2. ☒ original separate power of attorney	1																																												
3. ☐ original general power of attorney																																													
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37588	2																																												
5. ☐ statement explaining lack of signature																																													
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	1																																												
7. ☐ translation of international application into (language):																																													
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																																													
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))																																													
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)																																													
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter																																													
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column																																													
10. ☐ other (specify):																																													
Figure of the drawings which should accompany the abstract: —	Language of filing of the international application: English																																												
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i> In the name of the applicants The representative H. Becker 24.10.2001 BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586																																													

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	22 NOV 2001 (22.11.01)	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 May 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/042248 A3

(51) International Patent Classification: C07C 43/215,
43/23, 49/84, 65/40, 69/12, 69/167, 305/34, 217/76,
217/94, 225/22, 231/12, 233/60, 235/84, 249/08, 251/24,
255/56, 259/18, 275/32, 311/08, 311/29, 317/22, 323/21,
323/42, C07D 215/08, 215/20, 215/32, 215/58, 217/02,
271/12, 285/14, 295/10, C07F 9/30, 9/32, A61K 31/00,
A61P 29/00

WC1E 6BN (GB). DZIADULEWICZ, Edward, Karol
[GB/GB]; The Novartis Institute for Medical Sciences, 5
Gower Place, London WC1E 6BN (GB). SCHOPFER,
Ulrich [DE/DE]; Mauerstrasse 4, 79539 Lörrach (DE).

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP01/13605

(22) International Filing Date:
22 November 2001 (22.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(30) Priority Data:
0028702.9 24 November 2000 (24.11.2000) GB

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): BRAIN, Christo-
pher, Thomas [GB/GB]; The Novartis Institute for
Medical Sciences, 5 Gower Place, London WC1E 6BN
(GB). CULSHAW, Andrew, James [GB/GB]; The Novar-
tis Institute for Medical Sciences, 5 Gower Place, London

(88) Date of publication of the international search report:
19 December 2002

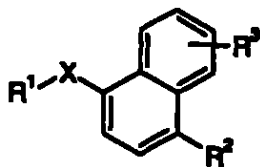
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

Corporate Intellectual Property

30. Dez. 2002

APPL.	M/D	F/L	PS	Copy:
-------	-----	-----	----	-------

(54) Title: NAPHTHALENE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to naphthalene derivatives of formula (I), wherein X is S, S(O), S(O)₂, S(O)₂NH, P(O)OCH₃, P(O)OH, NH, N(CH₃), NHC(O)NH, C(O), C(O)O, NHC(O), CH(OH), CH=N, CH=CH, CH₂NH, C(=NH); R¹ is aryl or heteroaryl; R² is hydrogen, OR⁴ or NR⁵R⁶ and the other variables are as defined in the description, and the preparation thereof. The compounds of formula (I) are useful as pharmaceuticals in treating or preventing a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated. (I)

Int. Application No. PCT/EP 01/13605					
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C43/215 C07C43/23 C07C49/84 C07C65/40 C07C69/712 C07C69/767 C07C205/34 C07C217/76 C07C217/94 C07C225/22 C07C231/12 C07C233/60 C07C235/84 C07C249/08 C07C251/24					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practical, search terms used) BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	US 5 939 429 A (A. SANYAL, ET AL.) 17 August 1999 (1999-08-17) the whole document				1-10
X	Y. KITA, ET AL.: "Novel and direct nucleophilic sulphenylation and thiocyanation of phenol ethers using a hypervalent iodine(III) reagent" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, no. 22, 3 November 1995 (1995-11-03), pages 7144-7148, XP002206002 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 compounds 2g,h				1
-/-					
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
16 July 2002			12/08/2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 3j 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer English, R		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Initial International Application No
PCT/EP 01/13605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C255/56 C07C259/18 C07C275/32 C07C311/08 C07C311/29
C07C317/22 C07C323/21 C07C323/42 C07D215/08 C07D215/20
C07D215/32 C07D215/58 C07D217/02 C07D271/12 C07D285/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	H.E. ZIEGER, ET AL.: "2-Chloro-3-dimethylamino-6-phenylsulphon- ylphenyllithium" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 27, no. 9, September 1962 (1962-09), pages 3270-3273, XP002206003 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 compound VII — -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understate the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentkan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 01/13605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D295/10 C07F9/30 C07F9/32 A61K31/00 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	G. SCHROETER: "Über Acylierung von Anilin-sulfosäuren" BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 39, 1906, pages 1559-1570, XPO02206004 Verlag Chemie, Weinheim, DE page 1565, line 10 - line 15	1
X	DE 10 16 717 B (KALLE) 3 October 1957 (1957-10-03) example 4	1
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 July 2002		Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentian 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 01/13605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R. HUISIGEN, ET AL.: "Zur Thermolyse des 2-Azido-4,6-dimethyl-pyrimidins; Reaktionen des Azens" TETRAEDRON LETTERS, no. 30, June 1969 (1969-06), pages 2595-2598, XP002206005 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0040-4039 Compound 21	1
X	F. KURZER: "The conversion of arylamines into symmetrical diarylureas. The melting points of certain substituted ureas" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1949, pages 2292-2295, XP002206006 Royal Society of Chemistry, Letchworth, GB page 2295, line 8 - line 27	1
X	R. NEIDLEIN, ET AL.: "Heterocyclische 12-pi- und 14-pi-systeme, 34. Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von 2-Phenyl-5H-naphtho[1,8-bc]furan-2-on (Oxapseudophenalenon)" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, no. 7, 30 July 1979 (1979-07-30), pages 959-964, XP002206007 Verlag Chemie, Weinheim, DE ISSN: 0170-2041 compounds 3a-c	1
X	T. NAKAYMA, ET AL.: "Synthesis and structure-activity study of protease inhibitors. II. Amino- and guanidino-substituted naphthoates and tetrahydronaphthoates" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 32, no. 10, October 1984 (1984-10), pages 3968-3980, XP002206219 Pharmaceutical Society of Japan, Tokyo, JP ISSN: 0009-2363 compound II f	1,4
X	G.O. DOAK, ET AL.: "Arsene oxides of naphthalene and biphenyl" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 64, no. 5, May 1942 (1942-05), pages 1064-1066, XP002206008 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0002-7863 page 1065, left-hand column, last paragraph	1

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 01/13605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W.A. DENNY, ET AL.: "Potential antitumour agents. 29. Quantitative structure-activity relationships for the antileukaemic bisquaternary ammonium heterocycles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 22, no. 2, February 1979 (1979-02), pages 134-150, XP002139936 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 page 148, right-hand column, paragraph 11	1
X	US 1 874 581 A (W. NEELMEIER, ET AL.) 30 August 1932 (1932-08-30) example 4	1
X	W.F. MICHNE, ET AL.: "Novel inhibitors of potassium ion channels on human T lymphocytes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 38, 26 May 1995 (1995-05-26), pages 1877-1883, XP002079143 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compounds 15,16	1
X	A. GANGJEE, ET AL.: "2,4-Diamino-5-deaza-6-substituted pyrido'2,3-dipyrimidine antifolates as potent and selective nonclassical inhibitors of dihydrofolate reductases" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 7, 29 March 1996 (1996-03-29), pages 1438-1446, XP002206009 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compound 23-25	1
X	A. GANGJEE, ET AL.: "6-Substituted 2,4-diamino-5-methylpyrido'2,3-dipyrimidines as inhibitors of dihydrofolate reductases from Pneumocystis carinii and Toxoplasma gondii and as antitumour agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 10, 12 May 1995 (1995-05-12), pages 1778-1785, XP002206010 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compound 5a	1,4
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Appl. No.
 PCT/EP 01/13605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. TANIYAMA, ET AL.: "A facile and efficient asymmetric synthesis of (+)-salsolidine" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 41, no. 29, 15 July 2000 (2000-07-15), pages 5533-5536, XP004209507 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0040-4039 compounds 2e, 2f	1
X	E. NOELTING, ET AL.: "Über Farbstoffe der Naphtyl-diphenyl-methan-, Dinaphtyl-diphenyl-methan- und Trinaphtyl-methan-Reihen" BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 37, 1904, pages 1899-1920, XP002206011 Verlag Chemie, Weinheim, DE page 1905 -page 1906	1
X	GB 1 200 273 A (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH) 29 July 1970 (1970-07-29) example 39	1
X	V.A. CHAUZOV: "Stereospecific transition from phenyl(1-naphthyl)phosphinothioic acid to S-ethyl phenyl(1-naphthyl)phosphinothioate, methyl phenyl(1-naphthyl)phosphinate, and N,N-diethyl-P-phenyl-P-(1-naphthyl)phosphinic amide" JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY OF THE USSR, vol. 51, no. 8, pt. 2, August 1981 (1981-08), page 1650 XP002206012 Consultants Bureau, New York, US compound III	1
X	K.H. GRELLMANN, ET AL.: "Reactivity and decay pathways of photoexcited anilinonaphthalenes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 104, no. 23, 17 November 1982 (1982-11-17), pages 6267-6272, XP002206013 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0002-7863 compounds 1-MAN, 1-AN	1

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/EP 01/13605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C.J. CAVALLITO, ET AL.: "Choline acetyltransferase inhibitors. Styrylpyridine analogues with nitrogen-atom modifications" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 2, February 1971 (1971-02), pages 130-133, XP002206014 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compounds I-VI, VIII, IXa, IXb	1

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1 (partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which part(s) of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

For these reasons it appears impossible to execute a meaningful search and /or to issue a complete search report over the whole breadth of the claim(s). The search and the report for those claims can only be considered complete for the compounds with characterising data listed in the table on pages 37-39 of the description (i.e. examples 2-47, 93-127).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/EP 01/13605

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9-10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 01/13605

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5939429	A	17-08-1999	NONE	
DE 1016717	B	03-10-1957	NONE	
US 1874581	A	30-08-1932	NONE	
GB 1200273	A	29-07-1970	CH 505152 A	31-03-1971
			DE 1810431 A1	11-06-1970
			NL 6817815 A	16-06-1970
			BE 725475 A	13-06-1969

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 May 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/42248 A2(51) International Patent Classification: C07C 43/215,
43/23, 49/84, 65/40, 69/712, 69/767, 305/34, 217/76,
217/94, 225/22, 231/12, 233/60, 235/84, 249/08, 251/24,
255/56, 255/56, 259/18, 259/18, 275/32, 275/32, 311/08,
311/08, 311/29, 311/29, 317/22, 317/22, 323/21, 323/42,
C07D 215/08, 215/20, 215/32, 215/58, 217/02, 271/12,
285/14WC1E 6BN (GB). DZIADULEWICZ, Edward, Karol
[GB/GB]; The Novartis Institute for Medical Sciences, 5
Gower Place, London WC1E 6BN (GB). SCHOPFER,
Ulrich [DE/DE]; Mauerstrasse 4, 79539 Lörrach (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP01/13605

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).(22) International Filing Date:
22 November 2001 (22.11.2001)(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0028702.9 24 November 2000 (24.11.2000) GB(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRAIN, Christo-
pher, Thomas [GB/GB]; The Novartis Institute for
Medical Sciences, 5 Gower Place, London WC1E 6BN
(GB). CULSHAW, Andrew, James [GB/GB]; The Novar-
tis Institute for Medical Sciences, 5 Gower Place, London

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NAPHTHALENE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention relates to novel naphthalene derivatives of formula (I), wherein R¹, R², R³ and X are as defined
in the description, and preparation thereof. The compounds of formula (I) are useful as pharmaceuticals.

WO 02/42248 A2

PATENT COOPERATION TREATY

19

12.10.2002
4-31662A
Adrian Spillmann

VT
PCT
EP01/13605

THORITY

PCT

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Becker, Konrad
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

P + TM Dept.			
12 Aug. 2002			
APPL	M/D	F/L	PS/TS
Kopien:			

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 12/08/2002	
Applicant's or agent's file reference 4-31662A	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP 01/ 13605	International filing date (day/month/year) 22/11/2001
Applicant NOVARTIS AG	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marthe Oldendorf

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 82.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31662A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/13605	International filing date (day/month/year) 22/11/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/11/2000
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 11 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C43/215 C07C43/23 C07C49/84 C07C65/40 C07C69/712
C07C69/767 C07C205/34 C07C217/76 C07C217/94 C07C225/22
C07C231/12 C07C233/60 C07C235/84 C07C249/08 C07C251/24

23

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 939 429 A (A. SANYAL, ET AL.) 17 August 1999 (1999-08-17) the whole document	1-10
X	Y. KITA, ET AL.: "Novel and direct nucleophilic sulphenylation and thiocyanation of phenol ethers using a hypervalent iodine(III) reagent" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, no. 22, 3 November 1995 (1995-11-03), pages 7144-7148, XP002206002 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 compounds 2g,h	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2002

Date of mailing of the international search report

12/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C255/56 C07C259/18 C07C275/32 C07C311/08 C07C311/29
C07C317/22 C07C323/21 C07C323/42 C07D215/08 C07D215/20
C07D215/32 C07D215/58 C07D217/02 C07D271/12 C07D285/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	H.E. ZIEGER, ET AL.: "2-Chloro-3-dimethylamino-6-phenylsulphon- ylphenyllithium" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 27, no. 9, September 1962 (1962-09), pages 3270-3273, XP002206003 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 compound VII --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13605

26

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/10 C07F9/30 C07F9/32 A61K31/00 A61P29/00 25

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X.	6. SCHROETER: "Über Acylierung von Anilin-sulfosäuren" BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 39, 1906, pages 1559-1570, XP002206004 Verlag Chemie, Weinheim, DE page 1565, line 10 - line 15 ---	1
X	DE 10 16 717 B (KALLE) 3 October 1957 (1957-10-03) example 4 --- -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R. HUISIGEN, ET AL.: "Zur Thermolyse des 2-Azido-4,6-dimethyl-pyrimidins; Reaktionen des Azens" TETRAHEDRON LETTERS, no. 30, June 1969 (1969-06), pages 2595-2598, XP002206005 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0040-4039 Compound 21	1
X	F. KURZER: "The conversion of arylamines into symmetrical diarylureas. The melting points of certain substituted ureas" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1949, pages 2292-2295, XP002206006 Royal Society of Chemistry, Letchworth, GB page 2295, line 8 - line 27	1
X	R. NEIDLEIN, ET AL.: "Heterocyclische 12-pi- und 14-pi-systeme, 34. Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von 2-Phenyl-5H-naphtho[1,8-bc]furan-2-on (Oxapseudophenalenon)" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, no. 7, 30 July 1979 (1979-07-30), pages 959-964, XP002206007 Verlag Chemie, Weinheim, DE ISSN: 0170-2041 compounds 3a-c	1
X	T. NAKAYMA, ET AL.: "Synthesis and structure-activity study of protease inhibitors. II. Amino- and guanidino-substituted naphthoates and tetrahydronaphthoates" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 32, no. 10, October 1984 (1984-10), pages 3968-3980, XP002206219 Pharmaceutical Society of Japan, Tokyo, JP ISSN: 0009-2363 compound II f	1,4
X	G.O. DOAK, ET AL.: "Arsene oxides of naphthalene and biphenyl" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 64, no. 5, May 1942 (1942-05), pages 1064-1066, XP002206008 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0002-7863 page 1065, left-hand column, last paragraph	1
	----- -/-	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W.A. DENNY, ET AL.: "Potential antitumour agents. 29. Quantitative structure-activity relationships for the antileukaemic bisquaternary ammonium heterocycles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 22, no. 2, February 1979 (1979-02), pages 134-150, XP002139936 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 page 148, right-hand column, paragraph 11	1
X	US 1 874 581 A (W. NEELMEIER, ET AL.) 30 August 1932 (1932-08-30) example 4	1
X	W.F. MICHNE, ET AL.: "Novel inhibitors of potassium ion channels on human T lymphocytes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 38, 26 May 1995 (1995-05-26), pages 1877-1883, XP002079143 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compounds 15, 16	1
X	- A. GANGJEE, ET AL.: "2,4-Diamino-5-deaza-6-substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine antifolates as potent and selective nonclassical inhibitors of dihydrofolate reductases" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 7, 29 March 1996 (1996-03-29), pages 1438-1446, XP002206009 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compound 23-25	1
X	A. GANGJEE, ET AL.: "6-Substituted 2,4-diamino-5-methylpyrido[2,3-d]pyrimidines as inhibitors of dihydrofolate reductases from Pneumocystis carinii and Toxoplasma gondii and as antitumour agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 10, 12 May 1995 (1995-05-12), pages 1778-1785, XP002206010 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compound 5a	1, 4

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. TANIYAMA, ET AL.: "A facile and efficient asymmetric synthesis of (+)-salsolidine" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 41, no. 29, 15 July 2000 (2000-07-15), pages 5533-5536, XP004209507 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0040-4039 compounds 2e, 2f	1
X	E. NOELTING, ET AL.: "Über Farbstoffe der Naphthyl-diphenyl-methan-, Dinaphthyl-diphenyl-methan- und Trinaphthyl-methan-Reihen" BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 37, 1904, pages 1899-1920, XP002206011 Verlag Chemie, Weinheim, DE page 1905 -page 1906	1
X	GB 1 200 273 A (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH) 29 July 1970 (1970-07-29) example 39.	1
X	V.A. CHAUZOV: "Stereospecific transition from phenyl(1-naphthyl)phosphinothioic acid to S-ethyl phenyl(1-naphthyl)phosphinothioate, methyl phenyl(1-naphthyl)phosphinate, and N,N-diethyl-P-phenyl-P-(1-naphthyl)phosphinic amide" JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY OF THE USSR, vol. 51, no. 8, pt. 2, August 1981 (1981-08), page 1650 XP002206012 Consultants Bureau, New York, US compound III	1
X	K.H. GRELLMANN, ET AL.: "Reactivity and decay pathways of photoexcited anilinonaphthalenes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 104, no. 23, 17 November 1982 (1982-11-17), pages 6267-6272, XP002206013 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0002-7863 compounds 1-MAN, 1-AN	1

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13605

29

30

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C.J. CAVALLITO, ET AL.: "Choline acetyltransferase inhibitors. Styrylpyridine analogues with nitrogen-atom modifications" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 2, February 1971 (1971-02), pages 130-133, XP002206014 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compounds I-VI, VIII, IXa, IXb	1

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1 (partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which part(s) of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

For these reasons it appears impossible to execute a meaningful search and /or to issue a complete search report over the whole breadth of the claim(s). The search and the report for those claims can only be considered complete for the compounds with characterising data listed in the table on pages 37-39 of the description (i.e. examples 2-47, 93-127).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/13605

31

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 9-10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13605

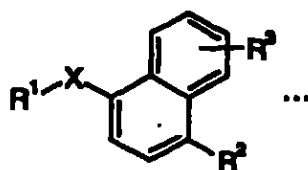
32

33

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5939429	A	17-08-1999	NONE	
DE 1016717	B	03-10-1957	NONE	
US 1874581	A	30-08-1932	NONE	
GB 1200273	A	29-07-1970	CH 505152 A	31-03-1971
			DE 1810431 A1	11-06-1970
			NL 6817815 A	16-06-1970
			BE 725475 A	13-06-1969

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The present invention relates to naphthalene derivatives of formula I, wherein X is S, S(O), S(O)₂, S(O)₂NH, P(O)OCH₃, P(O)OH, NH, N(CH₃), NHC(O)NH, C(O), C(O)O, NHC(O), CH(OH), CH=N, CH=CH, CH₂NH, C(=NH); R¹ is aryl or heteroaryl; R² is hydrogen, OR⁴ or NR⁵R⁶ and the other variables are as defined in the description, and the preparation thereof. The compounds of formula I are useful as pharmaceuticals in treating or preventing a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a rôle or is implicated.



(I)

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

P + TM Dept.

WRITTEN OPINION

12 Sep. 2002

(PCT Rule 66)

APPL M/D F/L PS/TS

Kopien:

Date of mailing
(day/month/year)

10/09/2002

Applicant's or agent's file reference

4-31662A

REPLY DUE

within 1 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 01/13605

International filing date (day/month/year)

22/11/2001

Priority date (day/month/year)

24/11/2000

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07C43/215

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 24/03/2003

Name and mailing address of the IPEA/

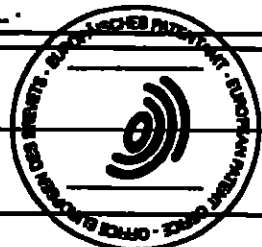


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION Applicant's or agent's file reference 4-31662A	
International application No. PCT/EP 01/13605	International filing date (day/month/year) 22 November 2001 (22.11.01)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 24 November 2000 (24.11.00)	
Title of invention NAPHTHALENE DERIVATIVES	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +4161 324 11 11	
Facsimile No. +4161 322 75 32	
Teleprinter No. .	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BRAIN, Christopher Thomas The Novartis Institute for Medical Sciences 5 Gower Place London, WC1E 6BN GB	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 01/13605

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CULSHAW, Andrew James
The Novartis Institute for Medical Sciences
5 Gower Place
London, WC1E 6BN
GB

State *(that is, country)* of nationality:
GB

State *(that is, country)* of residence:
GB

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

DZIADULEWICZ, Edward Karol
The Novartis Institute for Medical Sciences
5 Gower Place
London, WC1E 6BN
GB

State *(that is, country)* of nationality:
GB

State *(that is, country)* of residence:
GB

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SCHOPFER, Ulrich
Mauerstrasse 4
79539 Lörrach
DE

State *(that is, country)* of nationality:
DE

State *(that is, country)* of residence:
DE

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general sub-authorisation |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



22.05.2002

GROS, Florent AV 36671 + 37586

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

44
40

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 01/13605	For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4-31682A	Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.		
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES		
1. Preliminary examination fee	EUR 1530.--	P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 159.--	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1689.--	
TOTAL		
MODE OF PAYMENT		
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	
☐ cheque	☐ revenue stamps	
☐ postal money order	☐ coupons	
☐ bank draft	☐ other (specify):	
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)		
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/ EP	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No.: 2811 0031	
	Date: 22.05.2002	
	Name: Novartis AG	
	Signature: E. Rutschmann-Albanus	

42
41

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4-31862A	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EP01/13605	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 22/11/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24/11/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C43/215		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.

2. Este INFORME consiste de un total de 6 páginas, incluyendo esta hoja.

X Este Informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este Informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten en un total de 6 hojas.

3. Este Informe contiene Indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

I. X Base del Informe

II. Prioridad

III. X El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

IV. Falta de unidad de invención

V. X Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI. Ciertos documentos citados

VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII. Ciertas observaciones en la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la demanda 24/05/2002	Fecha en que se completó este informe 30.01.2003
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar Internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado HEIBL,C. Teléfono: +49 89 2399 8331

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/13605

43
42

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este Informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-41 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-10 Como fueron recibidas el 13/09/2002 con la carta del 11/09/2002

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

- ☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))
☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))
☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

- ☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita
☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.
☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

Declaración

Novedad	SI: Reivindicaciones 1,3-5,7,8
	NO: Reivindicaciones 2,6
Nivel inventivo	SI: Reivindicaciones 1,3-5,7,8
	NO: Reivindicaciones 2,6
Aplicación Industrial	SI: Reivindicaciones 1-8
	NO: Reivindicaciones 9,10

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Referencia Punto III

La materia de las reivindicaciones 9 y 10 está dirigida a un método terapéutico para el tratamiento del cuerpo humano o animal. Bajo los términos de la Regla 87.1 (iv) PCT, no se requiere que la Autoridad del Examen Preliminar Internacional lleve a cabo el examen de dichas reivindicaciones.

Referencia Punto V

(La enumeración de los documentos citados como anterioridades (D1, D2..) citados de aquí en adelante corresponden al orden en que se mencionan en el Informe de Búsqueda Internacional.

La presente invención provee compuestos/agentes/composiciones que exhiben la activación del receptor canabinoide (CB) y, en particular, que son activos en el receptor humano CB₁. Estos, por lo tanto, son útiles como fármacos/medicamentos para el tratamiento o la prevención de enfermedades en donde tiene un papel importante o está implicada la activación del receptor canabinoide (por ejemplo, dolor crónico, osteoartritis, artritis reumatoide etc.).

La materia de las reivindicaciones modificadas 1 (el segundo uso médico o uso adicional) y 3 (reivindicación de sustancia) es considerada novedosa frente a los documentos citados como anterioridades en el Informe de Búsqueda Internacional por virtud de la introducción de varias estipulaciones de tal modo tomando en consideración anticipaciones accidentales reveladas en los documentos D2-D21 citados como anterioridades. En relación con este tema, la materia de las reivindicaciones 4, 5, 7 y 8 es considerada también como novedosa.

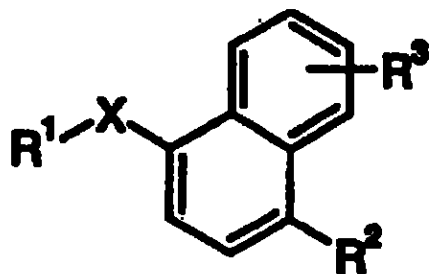
El único documento citado en el Informe de Búsqueda Internacional que se relaciona con compuestos en donde tiene un papel o éste implicada la activación del receptor canabinoide, es D1. Sin embargo, los compuestos químicos descritos ahí (ver Figura 8, columnas 7 y 8) son estructuralmente más bien remotos al compararse con los derivados de naftaleno presentados en las reivindicaciones 1 y 3 de la presente solicitud de patente. Los demás documentos mencionados en el Informe de Búsqueda Internacional, en lo relacionado con agentes activos farmacéuticos (D9, D11, D13-15 y D21) se relacionan con compuestos que comprenden actividades biológicas y usos médicos distintos a aquellos descritos en la presente solicitud. Por lo tanto se considera que la materia de las reivindicaciones 1, 3-5, 7, 8 contiene nivel inventivo como lo requiere el Art. 33(3) PCT.

La reivindicación 2 modificada (el primer uso médico) todavía abarca algunos compuestos que se describen en D9 como compuestos activos farmacéuticamente (inhibición de enzimas) ver el compuesto II f-h (ver D9, página 3969 "tabla 2", página 3972, Tabla 1. Cf. C(O)O=X; C₆H₅= R¹; 4-NH₂=R²; 5-NH₂ ó 6-NH₂=R³. La materia de las reivindicaciones 2 y 6 por lo tanto, no cumplen con los requerimientos del Art. 33(2) y (3) PCT.

La materia de las reivindicaciones 1-8 también cumple con los requerimientos del Art. 33(4) PCT (aplicación industrial).

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

en donde:

X es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -P(O)(OCH₃)-, -P(O)(OH)-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -CH(OH)-, -CH=N-, -CH=CH-, -CH₂NH- ó -C(=NH)-;

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, OR⁴, ó NR⁵R⁶;

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alqueniilo de 2 a 8 átomos de carbono;

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

R³ es hidrógeno, ciano, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(O)R⁷, OR⁸ ó NR⁹R¹⁰;

R⁷ es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHCH₂C(O)OH o arilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó C(O)-arilo; y

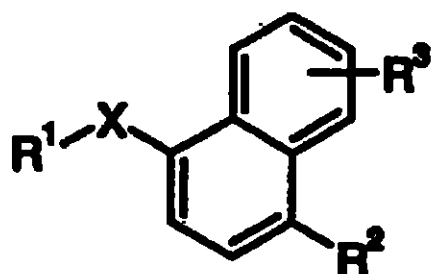
R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno,

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono;

con la condición de que cuando X es $-C(O)-$ y R^2 y R^3 son hidrógeno, o R^2 es H y R^3 es 4-metoxilo, R^1 no es 1-naftilo ni 4-metoxi-1-naftilo;

en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoide.

2. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

en donde:

X es $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-P(O)(OH)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-CH_2NH-$ ó $-C(=NH)-$;

R^1 es arilo o heteroarilo;

R^2 es hidrógeno, OR^4 , ó NR^5R^6 ;

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono;

cada uno de R^5 y R^6 es independientemente

hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

R^3 es hidrógeno, ciano, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(O) R^7 , OR⁸ ó NR⁹R¹⁰;

R^7 es OH, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHCH₂C(O)OH o arilo;

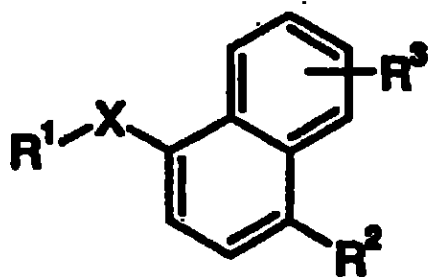
R^8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó C(O)-arilo; y

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alquénilo de 2 a 4 átomos de carbono;

con la condición de que cuando X es -C(O)- y R^2 y R^3 son hidrógeno, o R^2 es H y R^3 es 4-metóxido, R^1 no es 1-naftilo ni 4-metoxi-1-naftilo; cuando X es -C(O)- ó -CH(OH)-, R^1 no es fenilo; cuando X es -CH=CH- ó -CH=N-, R^2 no es hidrógeno; cuando X es -CH₂NH-, R^1 no es 2,4-diamino-5-metilpirido[2,3-d]-pirimidinilo; o cuando X es -NHC(O)-, R^2 no es amino;

en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un medicamento.

3. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

en donde:

X es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -P(O)(OCH₃)-, -P(O)(OH)-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -CH(OH)-, -CH=N-, -CH=CH-, -CH₂NH- ó -C(=NH)-;

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, OR⁴, ó NR⁵R⁶;

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono;

cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

R³ es hidrógeno, ciano, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(O)R⁷, OR⁸ ó NR⁹R¹⁰;

R⁷ es OH, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHCH₂C(O)OH o arilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó C(O)-arilo; y

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono;

con la condición de que cuando X es -C(O)- y R² y R³ son hidrógeno, o R² es H y R³ es 4-metóxido, R¹ no es 1-naftilo ni 4-metoxi-1-naftilo; cuando X es -C(O)- ó -CH(OH)-, R¹ no es fenilo; cuando X es -C(O)- ó -C(=NH)- y R² ó R³ es -NR⁵R⁶, R¹ no es dimetilaminofenilo ni dietilaminofenilo; cuando X es -CH=CH- ó -CH=N-, R² no es

hidrógeno; cuando X es $-\text{CH}_2\text{NH}-$, R^1 no es 2,4-diamino-5-metilpirido[2,3-d]-pirimidinilo; o cuando X es $-\text{NHC(O)}-$, R^2 no es amino; cuando X es $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}-$, $-\text{N(CH}_3)-$, $-\text{P(O)}(\text{OCH}_3)-$, ó $-\text{C(O)O}-$, R^1 no es fenilo; cuando X = $-\text{NH}-$, R^1 no es fenilo ni 4,6-dimetilpirimidilo; cuando X = $-\text{NHC(O)NH}-$, R^2 no es etoxinaftilo; cuando X = $-\text{CH=N}-$, R^2 no es metoxilo ni dimetilamino;

en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X = $-\text{C(O)}-$, R^1 = naftilo, R^2 = $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ y R^3 = $-\text{H}$.

5. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, y R^{13} es $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{I}$, $-\text{Cl}$, 1,8-bis(dimetilamino)-naftaleno-, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{H}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{O}-\text{trifluoro-metansulfonilo}$, $-\text{C(O)Cl}$, con un compuesto de la fórmula III:



en donde R^2 y R^3 son como se definen en la

reivindicación 1, Y es $-O-$, $-S(O)_2O-$, $-P(O)(OCH_3)-$, un enlace individual, $-C(O)O-$, $-C(O)-$ ó $-B(OH)_2-$, y R^{14} es, por ejemplo, hidrógeno, $-I$, $-Cl$, obteniendo de esta manera un compuesto de la fórmula Ia:



en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y X' es $-CO-$, $-S-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-NH-$, $S(O)_2-$ (que se puede obtener mediante el proceso (a) cuando el componente de enlace en $R^1 = N$), $-S(O)_2NH-$, $-C(O)O-$, $-CH=N-$, $-CH(OH)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(=NH)-$; ó

(b) convertir un compuesto de la fórmula Ia en un compuesto de la fórmula Ib:



en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y X'' es $-SO-$, $-S(O)_2-$ (que se puede obtener mediante el proceso (b) cuando el componente de enlace en $R^1 = C$), $-N(CH_3)-$, $-P(O)OH-$, $-CH_2NH-$, $-CH=CH-$,

y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula Ia y de la fórmula Ib en forma libre, o en la forma de una sal.

6. Una composición farmacéutica que comprende

un compuesto de la reivindicación 2 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

7. El uso de un compuesto de la reivindicación 3 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoide.

8. Una combinación que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y (b) una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento y prevención de dolor crónico, osteoartritis y artritis reumatoide, teno-sinovitis y gota, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

9. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoide, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o de sal de adición

de ácido farmacéuticamente aceptable.

10. Un método para el tratamiento de un mamífero que tenga una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoide, el cual comprende administrar al animal una combinación que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y (b) una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco para utilizarse en el tratamiento y prevención de dolor crónico, osteoartritis y artritis reumatoide, tenosinovitis y gota, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 3. Feb. 2003 **SS**From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

APPL M/D F/L PS Copy:

PCT**PR**

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 30.01.2003

Applicant's or agent's file reference
4-31862A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/13605

International filing date (day/month/year)
22/11/2001

Priority date (day/month/year)
24/11/2000

Applicant
NOVARTIS AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized officer

Roche, S

Tel. +49 89 2399-8031



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-31682A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/13605	International filing date (day/month/year) 22/11/2001	Priority date (day/month/year) 24/11/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C43/215		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of 6 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24/05/2002	Date of completion of this report 30.01.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Heibl, C Telephone No. +49 89 2399 8331 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/13605

56
55

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):
Description, pages:

1-41 as originally filed

Claims, No.:

1-10 as received on 13/09/2002 with letter of 11/09/2002 ✓

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

57
56

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 9,10.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 9,10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1,3-5,7,8
	No: Claims 2,6
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1,3-5,7,8
	No: Claims 2,6
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-8

58
57

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/13605

No: Claims 9,10

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Section III-----

The subject-matter of claims 9 and 10 is directed to a therapeutic method for treating the human or animal body. Under the terms of Rule 67.1 (iv) PCT, the International Preliminary Examination Authority is not required to carry out an examination of such claims.

Re Section V-----

(The numbering of the prior art documents (D1,D2..) cited hereinafter corresponds to the order in which they are mentioned in the International Search Report.)

The present invention provides compounds/agents/compositions which exhibit cannabinoid (CB) receptor binding activity and, in particular, are active at the human CB₁ receptor. They are thus useful as pharmaceuticals/medicaments for the treatment or prevention of diseases in which cannabinoid receptor activation plays a role (e.g. chronic pain, osteo and rheumatoid arthritis etc.).

The subject-matter of amended claims 1 ("second or further medical use") and 3 (substance claim) is considered to be novel over the prior art cited in the International Search Report by virtue of the introduction of several disclaimers/provisos thereby taking account of accidental anticipations disclosed in the prior art documents D2-D21. In this connection, the subject-matter of claims 4,5,7 and 8 is regarded as novel as well.

The only document cited in the ISR which also deals with compounds having activity at cannabinoid receptors is D1. The chemical compounds described therein (see Figure 8, columns 7 and 8), however, are structurally rather remote from the naphthalene derivatives presented in claims 1 and 3 of the present application. The other documents mentioned in the ISR, as far as they are concerned with pharmaceutically active agents at all (cf. D9, D11, D13-15 and D21), relate to compounds having biological activities and medical uses other than those described in the present application. It is therefore considered that the subject-matter of claims 1,3-5,7,8 involves an inventive step as required by Art. 33(3) PCT.

Amended claim 2 ("first medical use") still encompasses some compounds which are described in D9 as being pharmaceutically active (enzyme inhibition), see the compound II f-h (see D9, page 3969 "chart 2", page 3972, Table I). Cf. $C(O)O = X$; $C_6H_5 = R^1$; $4-NH_2 = R^2$; $5-NH_2$ or $6-NH_2 = R^3$. The subject-matter of claims 2 and 6 thus do not meet the requirements of Art. 33(2) and (3) PCT.

The subject-matter of claims 1-8 also meets the requirements of Art. 33(4) PCT (industrial applicability).

1. A compound of formula I



wherein

X is $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-P(O)(OH)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-CH_2NH-$ or $-C(=NH)-$.

R¹ is aryl or heteroaryl:

R² is hydrogen, OR⁴ or NR⁵R⁶:

R⁴ is C₁-C₆alkyl or C₂-C₆alkenyl;

each of R^5 and R^6 , independently, are hydrogen, C_1 - C_6 alkyl or $C(O)C_1$ - C_6 alkyl; and

R³ is hydrogen, cyano, heteroaryl, heterocycloalkyl, C(O)R⁷, OR⁸ or NR⁹R¹⁰.

R' is OH, C₁-C₄alkoxy, NH₂, NHCH₂C(O)OH or aryl:

R⁸ is hydrogen, C₁-C₆alkyl, C(O)C₁-C₄alkyl or C(O)-aryl; and

R⁹ and R¹⁰ independently are hydrogen, C₁-C₆alkyl or C₂-C₆alkenyl;

with the proviso that when X is -C(O)- and R² and R³ are hydrogen or R² is H and R³ is 4-methoxy, R¹ is neither 1-naphthyl nor 4-methoxy-1-naphthyl;

in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use in the manufacture of a medicament for treatment or prevention of a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated.

2. A compound of formula I



'wherein

X is $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-P(O)(OH)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-CH_2NH-$ or $-C(=NH)-$;

62
61

R^1 is aryl or heteroaryl;

R^2 is hydrogen, OR^4 or NR^5R^6 ;

R^4 is C_1-C_6 alkyl or C_2-C_6 alkenyl;

each of R^5 and R^6 , independently, are hydrogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1-C_6$ alkyl; and

R^3 is hydrogen, cyano, heteroaryl, heterocycloalkyl, $C(O)R^7$, OR^8 or NR^9R^{10} ;

R^7 is OH, C_1-C_4 alkoxy, NH_2 , $NHCH_2C(O)OH$ or aryl;

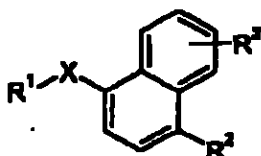
R^8 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, $C(O)C_1-C_4$ alkyl or $C(O)$ -aryl; and

R^9 and R^{10} independently are hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_2-C_4 alkenyl;

with the proviso that when X is $-C(O)-$ and R^2 and R^3 are hydrogen or R^2 is H and R^3 is 4-methoxy, R^1 is neither 1-naphthyl nor 4-methoxy-1-naphthyl; when X is $-C(O)-$ or $-CH(OH)-$, R^1 is not phenyl; when X is $-CH=CH-$ or $-CH=N-$, R^2 is not hydrogen; when X is $-CH_2NH-$, R^1 is not 2,4-diamino-5methylpyrido[2,3-d]-pyrimidinyl; or when X is $-NHC(O)-$, R^2 is not amino;

In free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use as a medicament.

3. A compound of formula I



(I)

wherein

X is $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-P(O)(OH)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-CH_2NH-$ or $-C(=NH)-$;

R^1 is aryl or heteroaryl;

R^2 is hydrogen, OR^4 or NR^5R^6 ;

R^4 is C_1-C_6 alkyl or C_2-C_6 alkenyl;

each of R^5 and R^6 , independently, are hydrogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1-C_6$ alkyl; and

R^3 is hydrogen, cyano, heteroaryl, heterocycloalkyl, $C(O)R^7$, OR^8 or NR^9R^{10} ;

R^7 is OH, C_1-C_4 alkoxy, NH_2 , $NHCH_2C(O)OH$ or aryl;

R^8 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, $C(O)C_1-C_4$ alkyl or $C(O)$ -aryl; and

R^9 and R^{10} Independantly are hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_2-C_4 alkenyl;

63
62

- 43 -

with the proviso that when X is -C(O)- and R² and R³ are hydrogen; R² is H and R³ is 4-methoxy, R¹ is neither 1-naphthyl nor 4-methoxy-1-naphthyl; when X is -C(O)- or -CH(OH)-, R¹ is not phenyl; when X is -C(O)- or -C(=NH)- and R² or R³ is -NR^aR^b, R¹ is neither dimethylaminophenyl nor diethylaminophenyl; when X is -CH=CH- or -CH=N-, R² is not hydrogen; when X is -CH₂NH-, R¹ is not 2,4-diamino-5methylpyrido[2,3-d]-pyrimidinyl; or when X is -NHC(O)-, R² is not amino; when X is -S-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -N(CH₃)-, -P(O)(OCH₃)-, or -C(O)O-, R¹ is not phenyl; when X = -NH-, R¹ is neither phenyl nor 4,6-dimethyl-pyrimidyl; when X = -NHC(O)NH-, R² is not ethoxynaphthyl; when X = -CH=N-, R² is neither methoxy nor dimethylamino; in free base or acid addition salt form.

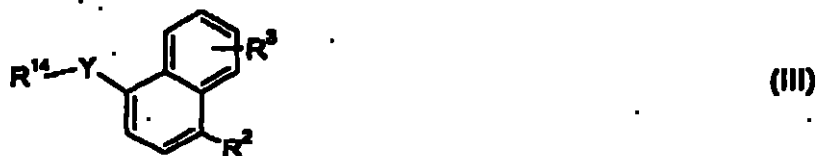
4. The compound of claim 1 wherein X = -C(O)-, R¹ = naphthyl, R² = -O-(CH₂)₄CH₃ and R³ = -H.

5. A process for the production of a compound of formula I according to claim 1, comprising the steps of

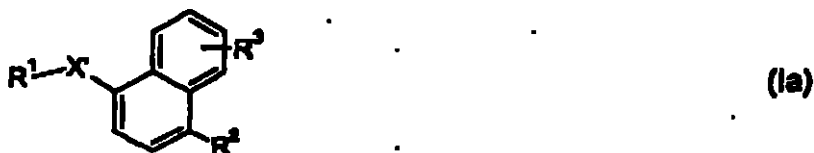
(a) reacting a compound of formula II



wherein R¹ is as defined as in claim 1 and R¹³ is -OH, -SH, -I, -Cl, 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene-, -COOH, -NH₂, -H, -carbonitrile, -O-trifluoromethanesulfonyl, -C(O)Cl, with a compound of formula III



wherein R² and R³ are as defined as in claim 1, Y is -O-, -S(O)₂O-, -P(O)(OCH₃)-, a single bond, -C(O)O-, -C(O)-, -B(OH)₂, and R¹⁴ is e.g. hydrogen, -I, -Cl, thus obtaining a compound of formula Ia



wherein R¹, R² and R³ are as defined as in claim 1, and X is -CO-, -S-, -P(O)(OCH₃)-, -NH-, -S(O)₂- (obtainable via process (a) when binding partner at R¹ = N), -S(O)₂NH-, -C(O)O-, -CH=N-, -CH(OH)-, -NHC(O)NH-, -C(=NH)-; or

~~64~~
63



~~64~~
63

~~64~~
63

~~64~~
63

~~64~~
63

~~64~~
63

~~64~~
63

65
64

1 in free base or pharmaceutically acceptable acid salt form and (b) a second drug substance, said second drug substance being for use in the treatment and prevention of chronic pain, osteo and rheumatoid arthritis, teno-synovitis and gout and in which the compounds can also be present in the form of their pharmaceutically acceptable salts.

66
65**Statement under Article 19(1); Rule 46.4 PCT:**

The amended claims aim at keeping the prior art cited in the International Search Report (ISR) at distance. Applicant submits that all prior art of the ISR are accidental anticipations from another technical field and thus claims can be amended by introducing disclaimers. Applicant further submits that the amendments do not go beyond the disclosure in the International Application as filed."

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

March 27, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: 4-31662A
International Application No. PCT/EP 01/13605

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: SCHOPFER, Ulrich
Mauerstrasse 6
79539 Lörrach
DE

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GROS, Florent GA 36671

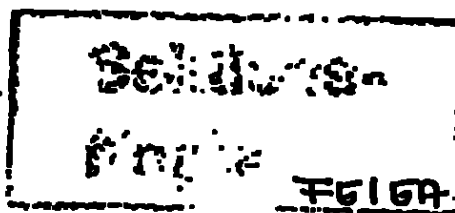
Enclosure: 1 copy of General Sub-Authorisations



Timothy Holman
Intellectual Property Specialist

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 4428
Fax: +41 61 324 8484

68
67



European Patent Office
D-80298 Munich

14 March 2000

Your Ref:

Our Ref:
HO/GM

General sub-authorisations

Dear Sirs,

I, Konrad Becker, authorised under the following General Authorisations:

Novartis AG	36671
Systemix Inc.	39505
Genetic Therapy Inc.	39407
Imutran Ltd.	39104
Biochemie GmbH	37946
The Scripps Research Institute	37685
Novartis Erfindungen Verwaltungsges. mbH	37588
Ciba-Geigy Japan Ltd.	37441
Novartis Consumer Health	37125

do hereby sub-authorise

Florent Gros (EPO code no. 87080)
c/o Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

to represent the authorisers in all proceedings established by the EPC and to act for the authorisers in all patent transactions and to receive payments on their behalf. These sub-authorisations shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty.

Yours faithfully
NOVARTIS AG

Dr. Konrad Becker
Head of Patent & Trademark Department

DERIVADOS DE NAFTALENO

La presente invención se refiere a novedosos derivados de naftaleno, a procesos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

De una manera más particular, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula I:



15 en donde:

X es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -P(O)(OCH₃)-, -P(O)(OH)-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -CH(OH)-, -CH=N-, -CH=CH-, -CH₂NH- ó -C(=NH)-;

20 R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, OR⁴, ó NR⁵R⁶;

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 8

átomos de carbono; y

R^3 es hidrógeno, ciano, heteroarilo, heterocicloalquilo, $C(O)R^7$, OR^8 ó NR^9R^{10} ;

R^7 es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,
5 NH_2 , $NHCH_2C(O)OH$ o arilo;

R^8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono, $C(O)$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó $C(O)$ -
arilo; y

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, al-
10 quilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alqueno de 2 a 4 átomos
de carbono;

con la condición de que cuando X es $-C(O)-$ y R^2 y R^3
son hidrógeno, o R^2 es H y R^3 es 4-metoxilo, R^1 no es 1-
naftilo ni 4-metoxi-1-naftilo;

15 en forma de base libre o de sal de adición de áci-
do.

Se debe entender que arilo o heteroarilo incluye un
anillo de 6 miembros, o un biciclo consistente en dos anillos
20 de 6 miembros condensados, o un anillo de 6 miembros y un
anillo de 5 miembros, en donde uno o más átomos de carbono
pueden ser reemplazados, independientemente unos de otros,
por un átomo seleccionado a partir del grupo que consiste en
oxígeno, nitrógeno, y azufre. Los ejemplos incluyen arilo de
25 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 9 átomos de car-

bono, y arilo de 6 átomos de carbono condensado con un anillo alifático o heteroalifático de 5 ó 6 miembros, por ejemplo naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, fenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 5 benzotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, indanilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo.

Los ejemplos para heterocicloalquilo incluyen piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo.

10 Se entenderá que los compuestos anteriormente definidos pueden llevar sustituyentes dentro de su estructura, por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; nitro; halógeno; ciano; COOH; C(O)NH₂; C(O)NHNHC(O)CH₃; C(NH₂)-NOH; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; S-alquilo de 15 1 a 4 átomos de carbono; alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono; arilo de 5 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo; heteroarilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como oxadiazolilo; N-heterocicloalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tal como morfolinilo o piperidinilo; C(O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de 20 carbono, ó NR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)NHO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o SO₂-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cuyos sustituyentes nuevamente pueden estar sustituidos por 25 un sustituyente seleccionado a partir de OH; nitro; NH₂; al-

quilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por OH; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂; fenilo; o morfolinilo.

5 Por ejemplo, en el significado de R¹, arilo o heteroarilo puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; COOH; C(O)NH₂, nitro; halógeno; ciano; C(NH₂)=NOH; N-heteroarilo de 1 a 4 átomos de carbono; N-heterocicloalquilo de 1 a 5 átomos de
10 carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; S-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y NR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)NHO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o
15 SO₂-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y N-heterocicloalquilo de 1 a 5 átomos de carbono nuevamente pueden estar insustituidos o sustituidos por OH; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
20 alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por OH; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂; fenilo; o morfolinilo;

en el significado de R³, oxadiazolilo, piperazini-
lo, o tetrazolilo pueden estar sustituidos por metilo;

25 en el significado de R⁴, alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono puede estar insustituido o sustituido por OH, C(O)O-
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, morfolinilo, piperidini-
lo, fenilo, u oxadiazolilo; en donde fenilo y oxadiazolilo
nuevamente pueden estar insustituidos o sustituidos por al-
5 quilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de
carbono, nitro, NH₂, o N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂;

en el significado de R⁵ ó R⁶, alquilo de 1 a 4 áto-
mos de carbono puede estar insustituido o sustituido por mor-
folinilo;

10 en el significado de R⁸, alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono puede estar insustituido o sustituido por C(O)OH,
C(O)OCH₃, C(O)NHNHC(O)CH₃ u oxadiazol sustituido por alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Los compuestos de la invención existen en forma li-
bre o de sal, por ejemplo de sal de adición de ácido. Se de-
be entender que la invención incluye los compuestos de la
fórmula I en forma libre así como en forma de sal, por ejem-
plo como la sal de trifluoroacetato o clorhidrato. Las sales
20 de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas
para uso farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen,
en particular, la sal de clorhidrato.

En la fórmula I, se prefieren los siguientes signi-
ficados de una manera independiente, colectiva, o en cual-
25 quier combinación o subcombinación:

(a) X es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-,
-P(O)(OCH₃)-, -P(O)(OH)-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)-,
-C(O)-, -C(O)O-, -CH(OH)-, -CH=N-, -CH=CH-, -CH₂NH- ó
-C(=NH)-; en particular -NH-, -C(O)-, -C(O)O- ó -CH₂NH-, más
5 particularmente -C(O)- ó -C(O)O-;

(b) R¹ es fenilo, 4-metoxifenilo, 2-hidroxi-3-
metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-[2-
(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, 4-[3-(hidroxi)propoxi]fenilo, 4-
butoxifenilo, 3-(NHC(O)NHCH₃)-4-pentoxifenilo, 4-tiometil-
10 fenilo, 4-acetamidofenilo, naftilo, 4-carboxinaftilo, 4-
aminocarbonilnaftilo, 4-hidroxinaftilo, 4-(C(NH₂)=NOH)-
naftilo, 4-fluoronaft-1-ilo, 4-cianonaftilo, 3-nitronaft-1-
ilo, 4-nitronaft-1-ilo, 3-amino-naft-1-ilo, 4-amino-naft-1-
ilo, 4-dimetilaminonaft-1-ilo, 4-metoxinaft-1-ilo, 4-[4-
15 (hidroxi)butoxi]naftilo, 4-pentoxinaftilo, 4-[2(morfolin-4-
il)etoxi]naftilo, 3-(dimetilamino)naftilo, 3-metil-
sulfonamido-naftilo, 4-metilsulfonamidonaftilo, 4-(1,2,4-
triazol-1-il)-naft-1-ilo, 4-(1H-tetrazol-5-il)-naftilo, 4-
(pirazol-1-il)-naftilo, 4-(imidazol-1-il)-naftilo, 1,2,3,4-
20 tetrahidronaftalen-5-ilo, indan-4-ilo, indol-7-ilo, quinolin-
8-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-5-ilo, iso-
quinolin-5-ilo, isoquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo, 6-metoxi-
1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 5-hidroxi-1,2,3,4-tetra-
25 hidroquinolin-1-ilo, 7-pentoxi-benzotriazol-4-ilo, 5,7-

dimetil-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 5-cloro-2,1,3-benzotia-
diazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-
benzoxadiazol-4-ilo, 7-pentoxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2-
oxo-7-pentoxi-1,3-dihidro-bencimidazol-4-ilo, 2-(NHCH₂-
5 fenil)-7-pentoxi-bencimidazol-4-ilo, 2-(NHCH₂-ciclohexil)-7-
pentoxi-bencimidazol-4-ilo, 2-(NH(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂)-7-pentoxi-
bencimidazol-4-ilo, 2-(NH(CH₂)₃CH₃)-7-pentoxi-bencimidazol-4-
ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-pentoxi-bencimidazol-4-ilo,
2-(NH(CH₂)₂-OH)-7-pentoxi-bencimidazol-4-ilo, 2-(NH(CH₂)₂O
10 (CH₂)₂OH)-7-pentoxi-bencimidazol-4-ilo, 2-metil-7-pentoxi-
bencimidazol-4-ilo, 7-pentoxibencimidazol-4-ilo; en particu-
lar naftilo, 4-hidronaftilo, 4-fluoronaft-1-ilo, 4-cianonaft-
1-ilo, 4-nitro-naft-1-ilo, 4-dimetilamino-naft-1-ilo, 4-
metoxinaft-1-ilo, 4-[4-(hidroxi)butoxi]naftilo, 4-(1,2,4-
15 triazol-1-il)-naft-1-ilo, 4-(pirazol-1-il)-naftilo, 4-
(imidazol-1-il)-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo,
indan-4-ilo, quinolinilo, quinolin-8-ilo, quinolin-4-ilo,
isoquinolin-5-ilo, 7-pentoxi-benzotriazol-4-ilo, 5-cloro-
2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2-(NHCH₂-fenil)-7-pentoxi-
20 bencimidazol-4-ilo, 2-(NH(CH₂)₃CH₃)-7-pentoxi-bencimidazol-4-
ilo, ó 7-pentoxibencimidazol-4-ilo; más particularmente naf-
tilo, 4-fluoro-naft-1-ilo, 4-cianonaft-1-ilo, 4-dimetilami-
no-naft-1-ilo, 4-(1,2,4-triazol-1-il)-naft-1-ilo, 4-
(imidazol-1-il)-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo,
25 indan-4-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, ó 5-cloro-

2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo;

(c) R^2 es hidrógeno, $-O-(CH_2)_2CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH_3$, $-O-(CH_2)_4CH_3$, $-O-(CH_2)_5CH_3$, $-O-(CH_2)_6CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH(CH_3)_2$, 2-(morfolin-4-il)-etoxilo, 2-(piperidin-1-il)-etoxilo, 2-(4-metoxifenil)-etoxilo, 2-(fenil)-etoxilo, 2-(4-nitrofenil)-etoxilo, 2-(4-dimetilaminofenil)-etoxilo, 2-(4-aminofenil)-etoxilo, 2-(2-nitrofenil)-etoxilo, 2-(2-aminofenil)-etoxilo, 2-(2-dimetilaminofenil)-etoxilo, 3-(morfolin-4-il)-propiloxilo, 3-(piperidin-1-il)-propiloxilo, $-O-(CH_2)_3C(O)OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_2OCH_2CH_3$, $-O-CH_2C(O)OCH_3$, $-O-CH_2-(2-metil)-oxadiazol-5-ilo$, $-O-CH_2-(2-etil)-oxadiazol-5-ilo$, $-O-CH_2-(2-propil)-oxadiazol-5-ilo$, $O-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ (Z) y (E), $-O-(CH_2)_3OH$, $-O-(CH_2)_4OH$, $-O-(CH_2)_5OH$, $-N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_4CH_3$, $-NHC(O)(CH_2)_3CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ ó $-N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$; en particular hidrógeno, $-O-(CH_2)_2CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH_3$, $-O-(CH_2)_4CH_3$, $-O-(CH_2)_5CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH(CH_3)_2$, 2-(morfolin-4-il)-etoxilo, $O-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ (Z) y (E), $-NH-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_4CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ ó $-N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$; más particularmente $-O-(CH_2)_3CH_3$, $-O-(CH_2)_4CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH(CH_3)_2$, $-O-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ (Z) y (E), $-NH-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_4CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ ó $-N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$;

(d) R^3 es hidrógeno, 7-OH, 8-OH, 7-OCH₃, 7-OCH₂C(O)OH, 7-OCH₂C(O)OCH₃, 7-OCH₂C(O)NHNHC(O)CH₃, 7-[-O-CH₂-(2-metil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo], 7-OC(O)CH₃, 7-OC(O)-

naftilo, 3-C(O)OH, 7-C(O)OH, 3-C(O)OCH₃, 7-C(O)NH₂, 8-OC(O)-
naftilo, 3-C(O)NHCH₂C(O)OH, 7-ciano, 6-NH₂, 7-NH₂, 6-N(CH₃)₂,
7-N(CH₃)₂, 6-NHCH₂CH=CH₂, 6-N(CH₂CH=CH₂)₂, 7-(piperazin-1-ilo),
7-(4-metil-piperazin-1-ilo), 7-(1H-tetrazol-5-ilo), 7-(1-
5 metil)tetrazol-5-ilo), 7-(2-metil)tetrazol-5-ilo) ó 7-(2-
metil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo; en particular hidrógeno, 7-OH,
8-OH, 7-OC(O)CH₃ ó 6-NH-CH₂CH=CH₂; más particularmente hidró-
geno, 7-OH ó 7-OC(O)CH₃.

10 En adición a lo anterior, la presente invención
también proporciona un proceso para la producción de un com-
puesto de la fórmula I, cuyo proceso comprende acoplar una
fracción de arilo o heteroarilo a un naftaleno adecuadamente
sustituido, si es necesario seguido por una derivación adi-
15 cional de acuerdo con los métodos conocidos por el experto.

De una manera más particular, la invención
proporciona un proceso para la producción de un compuesto de
la fórmula I, el cual comprende los pasos de:

20 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula
II:



en donde R¹ es como se define anteriormente, y R¹³
25 es -OH, -SH, -I, -Cl, 1,8-bis(dimetilamino)naftil-COOH, -NH₂,

-H, -carbonitrilo, -O-trifluorometansulfonilo, ó -C(O)Cl, con un compuesto de la fórmula III:



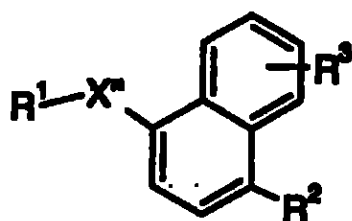
10 en donde R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, Y es -O-, -S(O)₂O-, -P(O)(OCH₃)-, un enlace individual, -C(O)O-, -C(O)- ó -B(OH)₂-, y R^{14} es, por ejemplo, hidrógeno, -I, -Cl, obteniendo de esta manera un compuesto de la fórmula Ia:



20 en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente, y X' es -CO-, -S-, -P(O)(OCH₃)-, -NH-, -S(O)₂NH-, -C(O)O-, -CH=N-, -CH(OH)-, -NHC(O)NH-, -C(=NH)-, ó (cuando está enlazado con un átomo de nitrógeno de R^1) -S(O)₂-; ó

25 (b) convertir un compuesto de la fórmula Ia en un

compuesto de la fórmula Ib:



(Ib).

5

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente, y X'' es $-SO-$, $-S(O)_2-$ (que se puede obtener mediante el proceso (b) cuando el componente de enlace en $R^1 = C$),
 10 $-N(CH_3)-$, $-P(O)OH-$, $-CH_2NH-$, $-CH=CH-$ ó (cuando está enlazado con un átomo de carbono de R^1) $-S(O)_2-$,

y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula Ia y de la fórmula Ib en forma libre o en forma de una sal.

El proceso (a) se puede realizar de acuerdo con los
 15 procedimientos convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos 1 a 14.

De acuerdo con el proceso (b),

(i) para la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en donde X'' es $-SO-$ ó $-S(O)_2-$, se puede utilizar un
 20 compuesto de la fórmula Ia en donde X' es $-S-$ y ácido m-cloroperbenzoico, por ejemplo como se describe en el Ejemplo 2;

(ii) para la producción de un compuesto de la fórmula Ib en donde X'' es $-P(O)OH-$, se puede utilizar un compuesto de la fórmula Ia en donde X' es $-P(O)(OCH_3)-$ y yoduro
 25 de trimetilsililo, por ejemplo como se describe en el Ejemplo

3;

(iii) para la producción de un compuesto de la fórmula Ib en donde X'' es -N(CH₃)-, se puede utilizar un compuesto de la fórmula Ia en donde X' es -NH- y yoduro de metilo, por ejemplo como se describe en el Ejemplo 4;

(iv) para la producción de un compuesto de la fórmula Ib en donde X'' es -CH₂NH-, se puede utilizar un compuesto de la fórmula Ia en donde X' es -CH=N- y BH₃-piridina, por ejemplo como se describe en el Ejemplo 8.

El procesamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos así obtenidos, se puede realizar de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y viceversa. Las sales de adición de ácido adecuadas para utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, el clorhidrato.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III se pueden producir, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos 2, 3, 5, 6, 12, 13, y 14; ó son conocidos o se pueden producir de una manera análoga a los procedimientos conocidos.

Los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, referidos posteriormente en la presente como los agentes de la invención,

exhiben valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban *in vitro* y en animales, y por consiguiente, son útiles como productos farmacéuticos.

En particular, los agentes de la invención exhiben una actividad de enlace del receptor canabinoide (CB). De una manera más particular, los agentes de la invención son activos en el receptor CB₁ humano. La interacción de los agentes de la invención con el receptor canabinoide se puede demostrar por su capacidad para desplazar, por ejemplo el [3H]CP55940 de los receptores canabinoides humanos expresados, por ejemplo, en las células pEAK, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con el siguiente método de prueba.

Prueba I: Ensayo de enlace del receptor CB1

La mezcla del ensayo comprende 75 microlitros de suspensión de membrana [membranas de células pEAK transfectadas con receptores CB1 humanos de Receptor Biology, Beltsville, MD; 133 microgramos/mililitro en regulador de ensayo (Tris-HCl 50 mM, EDTA 2.5 mM, MgCl₂ 5 mM, 5 miligramos/mililitro de BSA, pH de 7.4), aproximadamente 10 microgramos/pozo)], 25 microlitros de perlas WGA-YS [perlas de silicato de itrio recubiertas con aglutinina de germen de trigo, Amersham (40 miligramos/mililitro, 1 miligramo/pozo)], 50 microlitros del compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo al 4 por ciento y 50 microlitros de radioligando {[3H]CP55940 (180 Ci/milimol), New England Nuclear; concentración final de

0.125 nM, en regulador de ensayo}. Todos los componentes se mezclan, se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se cuentan en un Topcount. El enlace no saturable se mide en la presencia de 10µM de (R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-
5 3-[(4-morfolinil)metil]pirrolo-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-
11](1-naftalenil)metanona (Tocris).

Los valores K_i están en el rango de 1 nM a 100 µM, de preferencia de 10 nM a 2 µM para los agentes de la invención. Los valores IC_{50} se calculan en ORIGIN utilizando un
10 ajuste logístico. Los valores K_i se calculan a partir de los valores IC_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d))$), en donde [L] es la concentración del ligando.

Los agentes de la invención son particularmente
15 útiles en el tratamiento o en la prevención de dolor crónico, especialmente dolor inflamatorio, por ejemplo dolor inflamatorio crónico, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, por ejemplo, COPD, o en asma, rinitis, enfermedad inflamatoria del intes-
20 tino, cistitis, por ejemplo cistitis intersticial, pancreatitis, uveítis, desórdenes inflamatorios de la piel, y artritis reumatoide.

La actividad específicamente como agentes analgésicos se puede confirmar de acuerdo con los métodos de prueba
25 convencionales, por ejemplo, como se describe en la siguiente

prueba.

Prueba II: Modelo de dolor neuropático

La hiperalgesia se examina en el modelo de dolor neuropático inducido mediante ligamiento parcial del nervio ciático, como es descrito por Seltzer y colaboradores (1990). Dicho de una manera breve, se anestesian ratas Wistar (120 a 140 gramos), se expone el nervio ciático izquierdo al nivel medio del muslo a través de una pequeña incisión, y se liga apretadamente 1/3 a 1/2 del espesor del nervio dentro de una sutura de seda 7.0. La herida se cierra con una sola sutura de músculo y sujetadores de piel, y se espolvorea con polvo antibiótico de Aureomicina. Los animales se dejan recuperarse y se utilizan de 12 a 15 días enseguida de la cirugía.

La hiperalgesia mecánica se evalúa midiendo los umbrales de retiro de la pata a un estímulo de presión creciente puesto sobre la superficie dorsal de la pata utilizando un analgesímetro (Ugo-Basile, Milán) con un corte de 250 gramos. Los umbrales de retiro se miden tanto en la pata ipsilateral (ligada) como contralateral (no ligada) antes de (predosis), y luego hasta 6 horas después de la administración del fármaco o del vehículo. Los datos se expresan como umbral de retiro (g), y como porcentaje de reversión de hiperalgesia calculado de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ reversión} = \frac{\text{umbral ipsilateral desp. de dosis} - \text{umbral ipsilateral antes de la dosis}}{\text{umbral contralateral antes de dosis} - \text{umbral ipsilateral antes de dosis}} \times 100$$

La potencia se expresa como el valor D_{50} , es decir, la dosis del compuesto necesaria para producir el 50 por ciento de reversión de hiperalgesia.

Los valores D_{50} están en el rango de 0.1 miligramos/kilogramo a 100 miligramos/kilogramo para los agentes de la invención.

Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles como agonistas del receptor canabinoide, por ejemplo para el tratamiento de dolor de diversa génesis o etiología, y como agentes anti-inflamatorios y/o antiedémicos para el tratamiento de reacciones, enfermedades, o condiciones inflamatorias, así como para el tratamiento de respuestas alérgicas. Considerando su perfil analgésico/anti-inflamatorio, son útiles para el tratamiento de dolor inflamatorio, para el tratamiento de hiperalgesia, y en particular para el tratamiento de dolor crónico severo. Por ejemplo, son útiles para el tratamiento de dolor, inflamación, y/o edema a consecuencia de trauma, por ejemplo asociado con quemaduras, torceduras, fracturas, o similares, subsecuente a intervención quirúrgica, por ejemplo como analgésicos post-operativos, así como para el tratamiento de dolor inflamatorio de diversa génesis, por ejemplo para el tratamiento de dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), artritis reumatoide, enfermedad reumática, teno-sinovitis, gota, dolor de cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor neuropático

crónico, por ejemplo neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma, y dolor perioperativo (cirugía general, cirugía ginecológica). Además, son adecuados como analgésicos para el tratamiento de dolor asociado, por ejemplo, con angina, menstruación, o cáncer. Como agentes anti-inflamatorios/anti-edema, son además útiles por ejemplo, para el tratamiento de desórdenes inflamatorios de la piel, por ejemplo psoriasis y eczema.

Los agentes de la invención también son útiles como relajantes del músculo liso, por ejemplo para el tratamiento de espasmo del tracto gastrointestinal o del útero, por ejemplo en el tratamiento de glaucoma/presión intraocular, por ejemplo en la terapia de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o pancreatitis, y para el tratamiento de espasticidad del músculo y temblor en, por ejemplo esclerosis múltiple.

Para la indicaciones anteriores, la dosificación apropiada de los agentes de la invención, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando, así como de la potencia relativa del agente particular de la invención empleado. Por ejemplo, la cantidad requerida de agente activo se puede determinar con base en las técnicas *in vitro* e *in vivo* conocidas, determinando cuánto tiempo permanece una concentración particular de agente activo en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable

para un efecto terapéutico. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20.0 miligramos/kilogramo oralmente. En los seres humanos, una
5 dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1,400 miligramos/día oralmente, por ejemplo de aproximadamente 50 a 200 miligramos (hombre de 70 kilogramos), convenientemente administrados una vez o en dosis divididas hasta 4 veces al día, o en una forma de liberación sostenida. De acuerdo con lo anterior, las formas de
10 dosificación oral adecuadamente comprenden de aproximadamente 1.75 ó 2.0 a aproximadamente 700 ó 1,400 miligramos de un agente de la invención mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado para el mismo.

15 Los agentes de la invención se pueden administrar de una manera alternativa, por ejemplo tópicamente en la forma de una crema, gel, o similar, por ejemplo para el tratamiento de condiciones de la piel como se describen anteriormente en la presente, o mediante inhalación, por ejemplo en
20 forma de polvo seco, por ejemplo para el tratamiento de asma.

Los ejemplos para las composiciones que comprenden un agente de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo que contenga un agente solubilizante, una microemulsión, y una suspensión,
25 por ejemplo, de una sal de clorhidrato de un compuesto de la

fórmula I en el rango del 0.1 al 1 por ciento, por ejemplo del 0.5 por ciento. La composición se puede regular hasta un pH en el rango, por ejemplo, de 3.5 a 9.5, por ejemplo a un pH de 4.5, mediante un regulador adecuado.

5 Los agentes de la invención también son útiles como productos químicos de investigación.

Los agentes de la invención se pueden administrar *in vivo*, solos o bien en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en el tratamiento de enfermedades y condiciones en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor CB₁, incluyendo inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como inhibidores específicos de COX-2 (por ejemplo celecoxib y rofecoxib), y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) (por ejemplo ácido acetilsalicílico, derivados del ácido propiónico), antagonistas del receptor vaniloide, antidepresores tricíclicos (por ejemplo Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®), anticonvulsionantes (por ejemplo gabapentina), y agonistas de GABA_A (por ejemplo L-baclofeno).

10
15
20

Las composiciones farmacéuticas para la administración separada de los componentes de combinación, y para la administración en una combinación fija, es decir, una composición galénica individual que comprenda cuando menos dos

25

componentes de combinación, de acuerdo con la invención, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un componente de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 99.9 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas de azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además ampolletas. Si no se indica de otra manera, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir por sí mismo una cantidad efectiva, debido a que

se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los componentes de combinación de una manera simultánea o secuencia, y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de demora de progreso o tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del componente de combinación (a) en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración de un componente de combinación (b) en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los componentes de combinación individuales se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término "administración" también abarca el uso de un profármaco de un componente de combinación que se convierta *in vivo* en el componente de combinación como tal. Por consiguiente, se debe entender que la presente invención abarca todos los

regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

La dosificación efectiva de cada uno de los componentes de combinación empleados puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la condición que se esté tratando, y de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. Una precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios objetivos. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20.0 miligramos/kilogramo oralmente. En seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1,400 miligramos/día oralmen-

te, por ejemplo de aproximadamente 50 a 200 miligramos (hom-
bre de 70 kilogramos), convenientemente administrados una vez
o en dosis divididas hasta 4 veces al día, o en una forma de
liberación sostenida. De acuerdo con lo anterior, las formas
5 de dosificación oral adecuadamente comprenden de aproximada-
mente 1.75 ó 2.0 a aproximadamente 700 ó 1,400 miligramos.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención
también proporciona:

(1) Un agente de la invención para utilizarse como
10 un agonista del receptor canabinoide, por ejemplo para utili-
zarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipu-
ladas anteriormente en la presente.

(2) Una composición farmacéutica que comprende un
agente de la invención como ingrediente activo junto con un
15 diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mis-
mo. Esta composición se puede fabricar de una manera conven-
cional.

(2') Una composición farmacéutica para el trata-
miento o la prevención de una enfermedad o condición en donde
20 tenga un papel o esté implicada la activación del receptor
canabinoide, la cual comprende un agente de la invención y un
vehículo.

(3) Un método para el tratamiento de cualquier in-
dicación particular estipulada anteriormente en la presente,
25 en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar

una cantidad efectiva de un agente de la invención.

(3') Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoide, el cual
5 comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención.

(4) El uso de un agente de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel
10 o esté implicada la activación del receptor canabinoide.

(5) Un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de CB, por ejemplo un agente de
15 la invención, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente.

(6) Una combinación que comprende una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un agonista de CB, por ejemplo un agente de la invención, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, para utilizarse en cualquiera de las indicaciones particulares estipuladas anteriormente en la presente.

25 El compuesto preferido de la fórmula I para utili-

zarse de acuerdo con la invención es aquél del Ejemplo 1. Este compuesto es un potente agonista de CB, en particular un agonista de CB₁, *in vitro* ($K_1 = 0.015 \pm 0.004 \mu\text{M}$). El valor D₅₀ en el modelo de dolor neuropático de la prueba II para el
 5 compuesto del Ejemplo 1 es de 0.18 miligramos/kilogramo oralmente.

Abreviaturas utilizadas en los Ejemplos:

	BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.
	CDM	Diclorometano.
10	DIAD	Azodicarboxilato de di-isopropilo.
	DIEA	N,N-di-isopropiletilamina.
	DMAP	4-dimetilaminopiridina.
	DMF	Dimetilformamida.
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo.
15	DPEphos	Bis[(2-difenilfosfino)fenil]éter.
	DPPA	Difenilfosforilazida.
	MCPBA	Acido <i>m</i> -cloroperbenzoico.
	MS 4Å	Tamices moleculares de 4Å.
	PdCl ₂ dppf · CH ₂ Cl ₂	Complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio (II)-diclorometano.
20		
	Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0).
	Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).
	THF	Tetrahidrofurano
	t-BuOK	Terbutóxido de potasio.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: Preparación de naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metanona.

(a) 20 gramos de 1-naftol, 21.2 mililitros de Net_3 , y 1.7 gramos de 4-dimetilaminopiridina, se disuelven en
5 300 mililitros de cloruro de metileno a temperatura ambiente. La solución se enfría a 10°C . Se agregan por goteo 20.9 mililitros de cloruro de naftoílo en 100 mililitros de cloruro de metileno dentro de 15 minutos. El procesamiento convencional proporciona la naftalen-1-il-(naftalenoxi-1-il)-
10 metanona.

(b) Se agregan 29.0 gramos de naftalen-1-il-(naftalenoxi-1-il)-metanona en porciones a una suspensión de 14.3 gramos de cloruro de aluminio en 100 mililitros de tolueno, y se agitan durante 2 horas a 140°C . El procesamiento
15 convencional proporciona la naftalen-1-il-(4-hidroxinaftalen-1-il)-metanona.

(c) 11.0 gramos de naftalen-1-il-(4-hidroxinaftalen-1-il)-metanona y 6.1 gramos de carbonato de potasio en 130 mililitros de acetona, se agitan durante 15 minutos a
20 reflujo. Luego, dentro de 2 minutos, se agrega una solución de 6.8 mililitros de 1-bromopentano en 20 mililitros de acetona, y la suspensión se agita durante 22 horas adicionales a reflujo. El procesamiento convencional y la subsecuente cromatografía proporciona la naftalen-1-il-(4-pentiloxi-
25 naftalen-1-il)-metanona.

96
94

Punto de fusión: 72-75°C (Propan-2-ol); tiempo de retención en HPLC (minutos): 8.15 [método de HPLC: columna C18 Kingsorb de 3 micras (30 x 4.6 milímetros). Elución de gradiente: 10-100 por ciento de acetonitrilo en ácido tri-
5 fluoroacético al 0.1 por ciento en agua durante 7 minutos, luego acetonitrilo al 100 por ciento durante 3 minutos].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.62-7.50 (m, 6H), 6.68 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.0-1.94 (m,
10 2H), 1.6-1.54 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

MS m/z (%): 369.1 (M+H, 100); IR (ν, cm⁻¹): 1633 (C=O).

En los siguientes ejemplos, los compuestos de la
15 fórmula I en donde R² es -O-(CH₂)₄CH₃, se preparan de acuerdo con la invención (Ej. = Ejemplo).

Ej.	X	R ¹	R ³
2	-S-	naftilo	H
3	-S(O)-	naftilo	H
4	-S(O) ₂ -	naftilo	H
5	-P(O)(OCH ₃)-	naftilo	H
6	-P(O)(OH)-	naftilo	H
7	-S(O)-	4-metoxifenilo	H
8	-S(O) ₂ -	4-metoxifenilo	H
9	-S(O)-	4-acetamidofenilo	H
10	-S(O) ₂ -	4-acetamidofenilo	H

5	11	-S(O) ₂ -	1,2,3,4-tetrahydroquinollin-1-ilo	H
	12	-S-	4-acetamidofenil	H
	13	-S(O) ₂ NH-	5,7-dimetil-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
	14	-P(O)(OH)-	4-metoxifenilo	H
	15	-P(O)(OH)-	4-tiometilfenilo	H
10	16	-P(O)(OCH ₃)-	quinolin-8-ilo	H
	17	-S-	3,4-dimetoxifenilo	H
	18	-S(O)-	3,4-dimetoxifenilo	H
	19	-S(O) ₂ -	3,4-dimetoxifenilo	H
	20	-P(O)(OCH ₃)-	indol-7-ilo	H
15	21	-P(O)(OH)-	quinolin-8-ilo	H
	22	-S(O) ₂ -	6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
	23	-P(O)(OH)-	indol-7-ilo	H
	24	-NH-	naftilo	H
	25	-S(O) ₂ NH-	naftilo	H
20	26	-N(CH ₃)-	naftilo	H
	27	-C(O)O-	naftilo	H
	28	-NH-	4-metoxifenilo	H
	29	-CH(OH)-	naftilo	H
	30	-CH=N-	naftilo	H
25	31	-CH=CH-	naftilo	H
	32	-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo	H
	33	-C(O)O-	indan-4-ilo	H
	34	-CH ₂ NH-	naftilo	H
	35	-C(O)O-	5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
	36	-C(O)O-	isoquinolin-5-ilo	H
	37	-C(O)O-	quinolin-5-ilo	H
	38	-C(O)O-	quinolin-8-ilo	H
	39	-NHC(O)NH-	naftilo	H
	40	-NHC(O)-	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
25	41	-NHC(O)-	6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	H
	42	-CH ₂ NH-	(5,7-diemtil)-2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H

78
96

43	-CH ₂ NH-	2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo	H
44	-CH ₂ NH-	2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo	H
45	-C(NH)-	4-metoxinaftilo	H
46	-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo	H
47	-CH(OH)-	naftilo	3-C(O)-OCH ₃

5 Los siguientes ejemplos de los compuestos de la
fórmula I en donde X es C(O), se preparan de acuerdo con la
invención

	No.	R ¹	R ²	R ³
	48	naftilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OH
	49	naftilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OC(O)-naftilo
10	50	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-N-(CH ₂ CH=CH ₂) ₂
	51	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-NHCH ₂ CH=CH ₂
	52	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-naftilo
	53	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-metilo
	54	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
	55	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	-7-OCH ₂ C(O)OCH ₃
15	56	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	-7-OCH ₂ C(O)OH
	57	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-NH ₂
	58	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OCH ₂ C(O)NHNHC(O)CH ₃
	59	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-[O-CH ₂ -(2-metil)-1,3-4-oxa- diazol-5-ilo
	60	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(4-metilpiperazin-1-ilo)
	61	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(piperazin-1-ilo)
20	62	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-NH ₂
	63	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-N(CH ₃) ₂
	64	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-N(CH ₃) ₂
	65	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-ciano
	66	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(1H-tetrazol-5-ilo)
	67	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OCH ₃
25	68	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(1-metiltetrazol-5-ilo)
	69	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(2-metiltetrazol-5-ilo)
	70	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-C(O)NH ₂

71	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-C(O)OH
72	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)OCH ₃
73	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)OH
74	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
75	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)NHCH ₂ C(O)OH
76	4-fluoronaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)CH ₃
77	4-fluoronaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
78	4-(1,2,4-triazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH

Los siguientes ejemplos de los compuestos de la fórmula I en donde X es C(O) y R³ es hidrógeno, se preparan de acuerdo con la invención.

No.	R ¹	R ²
79	8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolino	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
80	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
81	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
82	4-nitro-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
83	4-amino-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
84	4-dimetilamino-naft-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
85	4-metoxi-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
86	3-nitro-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
87	3-amino-naft-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
88	quinolin-4-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
89	quinolin-3-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
90	quinolin-2-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
91	3-(dimetilamino)naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
92	quinolin-8-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
93	isoquinolin-1-ilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
94	4-fluoro-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
95	4-cianonaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃

	96	4-(1,2,4-triazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	97	4-1H-tetrazol-5-il-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	98	4-(4-hidroxi)butoxi-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	99	4-pentoxi-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
5	100	4-(2-morfolin-1-il)etoxinaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	101	3-metilsulfonamido-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	102	4-metilsulfonamido-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	103	4-(pirazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	104	4-(imidazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	105	4-carboxinaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	106	4-aminocarbonilnaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
10	107	4-hidroxinaftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	108	4-(C(NH ₂)=NOH)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
	109	naftilo	2-(morfolin-4-il)-etoxilo
	110	naftilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
	111	naftilo	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃
15	112	naftilo	2-(piperidin-1-il)-etoxilo
	113	naftilo	2-(4-metoxifenil)-etoxilo
	114	naftilo	2-(fenil)-etoxilo
	115	naftilo	2-(4-nitrofenil)-etoxilo
20	116	naftilo	2-(4-dimetilaminofenil)-etoxilo
	117	naftilo	2-(aminofenil)-etoxilo
	118	naftilo	3-(morfolin-4-il)-propiloxilo
	119	naftilo	2-(2-nitrofenil)-etoxilo
25	120	naftilo	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃
	121	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ C(O)OCH ₂ CH ₃
	122	naftilo	-O-(CH ₂) ₃ C(O)OCH ₂ CH ₃

	123	naftilo	2-(2-aminofenil)-etoxilo
	124	naftilo	2-(2-dimetilamino-fenil)-etoxilo
	125	naftilo	3-piperidin-1-il)-propiloxilo
5	126	naftilo	-N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-(CH ₂) ₃ CH ₃
	127	naftilo	-NH-(CH ₂) ₄ CH ₃
	128	naftilo	-O-(CH ₂) ₃ OH
	129	naftilo	-O-(CH ₂) ₅ OH
	130	naftilo	-O-(CH ₂) ₄ OH
10	131	naftilo	-O-(CH ₂) ₅ CH ₃
	132	naftilo	-O-(CH ₂) ₆ CH ₃
	133	naftilo	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₃ CH ₃
	134	naftilo	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃
	135	naftilo	-O-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
	136	naftilo	-O-CH ₂ C(O)OCH ₃
15	137	naftilo	-O-CH ₂ -(2-metil)-oxadiazol-5-ilo
	138	naftilo	-O-CH ₂ -(2-etil)-oxadiazol-5-ilo
	139	naftilo	-O-CH ₂ -(2-propil)-oxadiazol-5-ilo
	140	naftilo	-O-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂
20	141	naftilo	-NHC(O)(CH ₂) ₃ CH ₃
	142	naftilo	O-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ (Z)
	143	naftilo	O-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ (E)
	144	fenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
	145	2-hidroxi-3-metoxifenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
	146	2,3-dimetoxifenilo	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
	147	4-(butoxi)fenilo	H
25	148	4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo	H
	149	4-[3-(hidroxi)propoxi]fenilo	H
	150	2-metil-7-pentoxi-bencimidazol-4-ilo	H

5	151	7-pentoxibencimidazol-4-ilo	H
	152	7-pentoxi-benzotirazol-4-ilo	H
	153	3-(NHC(O)NHOCH ₃)-4-petnoxifenilo	H
	154	2-oxo-7-pentoxi-1,3-dihidro-benci- midazol-4-ilo	H
	155	2-(NHCH ₂ fenil)-7-pentoxi-bencimi- dazol-4-ilo	H
	156	2-(NHCH ₂ ciclohexil)-7-pentoxi-ben- cimimidazol-4-ilo	H
	157	2-(NH(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂)-7-pentoxi-ben- cimimidazol-4-ilo	H
10	158	2-(NH(CH ₂) ₃ CH ₃)-7-pentoxi-bencimida- zol-4-ilo	H
	159	2-(4-metilpiperazin-1-il)-7-pento- xi-bencimidazol-4-ilo	H
	160	2-(NH(CH ₂) ₂ OH)-7-pentoxi-bencimida- zol-4-ilo	H
	161	2-(NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH)-7-pentoxi-ben- cimimidazol-4-ilo	H
15	162	2-oxo-3-metoxi-7-pentoxi-1,3-dihi- dro-bencimidazol-4-ilo	H

Los siguientes ejemplos de los compuestos de la
fórmula I en donde X es C(O), se preparan de acuerdo con la
invención:

	R1	R2	R3
163	4-(imidazol-1-il)-naftilo	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH

En particular, los compuestos se preparan de acuer-
do con las siguientes Preparaciones:

Preparación 1: Síntesis de Cetonas

La preparación se hace de acuerdo con el Ejemplo 1, y además es aplicable a los Ejemplos: 29, 81, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 5 125, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 147, 148, 149.

Ejemplo 2: Síntesis de Sulfuros, Sulfonas, y Sulfóxidos.

Aplicable a los Ejemplos: 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 10 17, 18, 19.

(a) 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno: Una solución de 1-pentiloxi-naftaleno (6.41 gramos, 29.9 milimoles) en acetonitrilo (120 mililitros) se trata con N-yodosuccinimida (10.1 gramos, 44.9 milimoles), y se agita durante .6 horas a 15 82°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre KHCO_3 1M (185 mililitros) y tolueno (185 mililitros dos veces). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra. La cromatografía por evaporación (ciclohexano) produjo 9.0 gramos (89 20 por ciento) de cristales ligeramente rojizos. EI-MS (m/z) 340 (M^+).

(b) 1-(1-naftalensulfanil)-4-pentiloxi-naftaleno: Una mezcla de 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (0.68 gramos, 2.0 milimoles), t-BuOK (0.40 gramos, 3.0 milimoles), 1-naftiltiol 25 (0.48 gramos, 3.0 milimoles), DPEphos (120 miligramos), y

Pd₂dba₃ (80 miligramos) en tolueno (16 mililitros), se calienta durante 2 horas a 90°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con agua (16 mililitros), y se filtra sobre Hyflo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetona) produjo 0.62 gramos (80 por ciento) de cristales incoloros.

(c) 1-(1-naftalensulfinil)-4-pentiloxi-naftaleno:

Una solución de 1-(1-naftalensulfanil)-4-pentiloxi-naftaleno (112 miligramos, 0.3 milimoles) en DCM (3 mililitros) se agita con MCPBA (74 miligramos, 0.3 milimoles) durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se distribuye entre DCM (3 mililitros) y KHCO₃ 1M (6 mililitros). La fase orgánica se lava con agua (3 mililitros), se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetona) produjo 94 miligramos (80 por ciento) de cristales incoloros.

(d) 1-(1-naftilsulfonil)-4-pentiloxi-naftaleno:

Una solución de 1-(1-naftalensulfanil)-4-pentiloxi-naftaleno (112 miligramos, 0.3 milimoles) en DCM (3 mililitros) se agita con MCPBA (148 miligramos, 0.9 milimoles) durante 2 horas a 0°C, y además durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre DCM (3 mililitros) y KHCO₃ 1M (6 mililitros). La fase orgánica se lava con agua (3 mililitros), se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetona) produjo 91

miligramos (73 por ciento) de cristales incoloros.

Ejemplo 3: Síntesis de Ésteres del Ácido Fosfínico

Aplicable a los Ejemplos: 5, 6, 14, 15, 16, 20, 21,

5 23.

(a) Metiléster del ácido (4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico: Una solución de H_3PO_2 cristalino seco (1.46 gramos, 21.9 milimoles) en tolueno/tetrahidrofurano (1:1, 11 mililitros) se trata con HC(OMe)_3 (9.6 mililitros, 87.7 milimoles), y se agita durante 1 hora a 0°C , y durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se agrega a una solución de 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (3.65 gramos, 10.7 milimoles) y Net_3 (1.64 mililitros, 11.8 milimoles) en acetonitrilo (27 mililitros). Después de la adición de

10

(Ph_3P) $_2\text{PdCl}_2$ (376 miligramos, 0.54 milimoles) la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra. La cromatografía por evaporación (DCM/metanol) produce 2.16 gramos (69 por ciento) de un aceite castaño. EI-MS

15

(m/z) 292 (M^+).

20

(b) Metiléster del ácido naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico: Una mezcla del metiléster del ácido (4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico (339 miligramos, 1.2 milimoles), NEt_3 (0.18 mililitros, 1.3 milimoles),

25

yoduro de 1-naftilo (0.17 mililitros, 1.2 milimoles), DPEphos

(81 miligramos), y Pd_2dba_3 (60 miligramos) en acetonitrilo (3 mililitros), se calienta a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre agua (6 mililitros) y tolueno (6 mililitros 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (6 mililitros), se secan sobre Na_2SO_4 , y se concentran. La cromatografía por evaporación (DCM/metanol) produce 246 miligramos (50 por ciento) de un aceite ligeramente amarillo.

(c) Ácido naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico: Una solución del metiléster del ácido naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-fosfínico (156 miligramos, 0.38 milimoles) en acetonitrilo (1.5 mililitros) se trata con yoduro de trimetilsililo (0.1 mililitros, 0.75 milimoles), y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se distribuye entre $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1\text{M}$ (4 mililitros) y tolueno (4 mililitros). La fase de agua se acidifica con una solución de HCl (1.5 mililitros), y se extrae con tolueno (4 mililitros 2 veces). Los extractos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. La cromatografía por evaporación (DCM/metanol/ NH_3) produce 127 miligramos (83 por ciento) de una espuma incolora.

Ejemplo 4: Síntesis de Aminas

Aplicable a los Ejemplos: 24, 26, 28.

(a) Naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)amina:

Una mezcla de 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (1.02 gramos, 3.0 milimoles), t-BuONa (0.29 gramos, 4.2 milimoles), 1-naftilamina (0.43 gramos, 3.6 milimoles), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (53.7 miligramos), y Pd₂dba₃ (155.3 miligramos) en tolueno (6 mililitros), se calienta durante 40 minutos a 80°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra sobre sílice y se concentra. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetato de etilo) produce 0.85 gramos (2.4, 80 por ciento) de cristales incoloros.

(b) Metil-naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-amina: Una solución de naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-amina (154 miligramos, 0.40 milimoles) en dimetilformamida (1.7 mililitros) se trata con NaH (75 por ciento, 18 miligramos, 0.56 milimoles) y yoduro de metilo (0.13 mililitros, 2.2 milimoles), y se agita a 50°C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre agua (4 mililitros) y tolueno (4 mililitros 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetato de etilo) produjo 70 miligramos (48 por ciento) de una espuma castaña clara.

Ejemplo 5: Síntesis de Sulfonamidas

Aplicable a los Ejemplos: 11, 13, 22, 25.

(a) Ácido 4-pentiloxi-naftalen-1-sulfónico, sal
sódica: Una mezcla de ácido 4-hidroxi-naftalen-1-sulfónico
(14.07 gramos, 40 milimoles), NaOH (3.2 gramos, 80 milimo-
les), bromuro de pentilo normal (10 mililitros, 80 milimo-
5 les), y sulfóxido de dimetilo (200 mililitros), se agita a
60°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura am-
biente, la mezcla de reacción se trata con agua (400 milili-
tros), y se neutraliza con HCl 6N (15 mililitros). Después
de agitar a 0°C durante 30 minutos, el producto se recolecta
10 mediante filtración, se lava con agua, y se seca al vacío pa-
ra proporcionar 12.6 gramos (100 por ciento) de cristales in-
coloros. P.f. 275-285°C.

(b) 1-(4-pentiloxi-naftalen-1-sulfonil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolina: Una mezcla de ácido 4-pentiloxi-
naftalen-1-sulfónico, sal sódica (147 miligramos, 0.5 milimo-
15 les), y DCM (3 mililitros), se trata con cloruro de tionilo
(43 microlitros, 0.6 milimoles), y se agita a temperatura am-
biente durante 30 minutos. La solución transparente resul-
tante se trata con DIEA (86 microlitros, 0.5 milimoles), y
20 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (95 microlitros, 0.75 milimoles),
y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mez-
cla de reacción se distribuye entre agua (3 mililitros) y DCM
(3 mililitros 2 veces). La fase orgánica se lava con agua (3
mililitros), se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra. La cromatografía
25 por evaporación (tolueno) produce 79 miligramos (39

por ciento) de un aceite incoloro.

Ejemplo 6: Síntesis de amidas

Aplicable a los Ejemplos: 79, 80, 163.

5 (a) 4-pentiloxi-naftalen-1-carbaldehído: Una mezcla de 4-hidroxi-naftalen-1-carbaldehído (1.72 gramos, 10 milimoles), NaOH (0.48 gramos, 12 milimoles), bromuro de pentilo normal (1.5 mililitros, 12 milimoles), y sulfóxido de dimetilo (10 mililitros), se agita a 50°C durante 4 horas.
10 Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con agua (20 mililitros), y HCl 2 N (1.5 mililitros, pH de 4). Después de la extracción con tolueno (20 mililitros 2 veces), las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran. La cristalización (ciclohexano) produce 2.15 gramos (89 por ciento) de
15 cristales castaños. p.f. 67-68°C.

(b) Ácido 4-pentiloxi-naftalen-1-carboxílico: Una solución de 4-pentiloxi-naftalen-1-carbaldehído (1.9 gramos, 7.8 milimoles) y 2 metil-2-butenol (39 mililitros) en t-BuOH
20 (150 mililitros), se trata con una solución de NaClO₂ (7.05 gramos, 78 milimoles) y NaH₂PO₄·H₂O (7.53 gramos, 55 milimoles) en agua (62 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas, el producto se recolecta mediante filtración, se lava con agua, y se seca al vacío para
25 proporcionar 1.92 gramos (95 por ciento) de cristales casta-

ños. P.f. 190-202°C.

(c) (3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metanona: Una mezcla de ácido 4-pentiloxi-naftalen-1-carboxílico (103 miligramos, 0.4 milimoles) y DCM
5 (2 mililitros) se trata con cloruro de tionilo (34.6 microlitros, 0.48 milimoles) y dimetilformamida (0.2 mililitros), y se agita a 40°C durante 1 hora. La solución transparente resultante se trata con DIEA (103 microlitros, 0.6 milimoles), 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (80 miligramos, 0.6 milimoles), y
10 DMAP (4.9 miligramos, 0.04 milimoles). Después de poner a reflujo a 42°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se distribuye entre KHCO₃ 1M (4 mililitros) y DCM (4 mililitros 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran. La cromatografía por
15 evaporación (ciclohexano/acetona) produce 78 miligramos (52 por ciento) de cristales verdosos.

Ejemplo 7: Síntesis de Ésteres.

Aplicable a los Ejemplos: 27, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 46

20 Naftalen-1-iléster del ácido 4-pentiloxi-naftalen-1-carboxílico: Una solución de 4-pentiloxi-naftalen-1-carbaldehído (121 miligramos, 0.5 milimoles) en CCl₄ (2 mililitros) se trata con t-BuOCl (8.82 M, 170 microlitros, 1.5 milimoles), y se agita a 50°C durante 1 hora. Después de la
25 adición de DIEA (0.3 mililitros, 1.7 milimoles) y 1-naftol

(216 miligramos, 1.5 milimoles), la mezcla se pone a reflujo durante 2 horas, y se distribuye entre KHCO_3 1M (5 mililitros) y DCM (5 mililitros 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetona) produce 82 miligramos (43 por ciento) de cristales incoloros.

Ejemplo 8: Síntesis de Iminas y Aminas

Aplicable a los Ejemplos: 30, 34, 42, 43, 44.

10 (a) Naftalen-1-il-[1-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metiliden]-amina: Una solución de 4-pentiloxi-naftalen-1-carbaldehído (48.5 miligramos, 0.2 milimoles), 1-naftilamina (28.6 miligramos, 0.2 milimoles) en DCM (1 mililitro) se trata con MS 4Å (80 miligramos), y se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se filtra sobre Hyflo, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetato de etilo) produce 60 miligramos (82 por ciento) de cristales amarillos.

20 (b) Naftalen-1-il-(4-pentiloxi-naftalen-1-ilmetil)-amina: Una solución de naftalen-1-il-[1-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-metiliden]-amina (24 miligramos, 0.07 milimoles) y BH_3 · piridina (16.3 microlitros, 0.13 milimoles) en tetrahidrofurano (0.65 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra y se distribuye entre agua (2 mililitros) y DCM (2

25

mililitros). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetona) produce 14 miligramos (58 por ciento) de un aceite incoloro.

5 **Ejemplo 9: Síntesis de Ureas.**

Aplicable a los Ejemplos: 39, 40, 41.

1-Naftalen-1-il-3-(4-pentiloxi-naftalen-1-il)-urea:

Una solución de ácido 4-pentiloxi-naftalen-1-carboxílico (103 miligramos, 0.4 milimoles) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno
10 (86 miligramos, 0.4 milimoles) en tetrahidrofurano (0.8 mililitros) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de DPPA (86 microlitros, 0.4 milimoles) y 1-naftilamina (229 miligramos, 1.6 milimoles), la mezcla se calienta a 100°C durante 6 horas, se distribuye entre HCl 2M
15 (8 mililitros) y DCM (8 mililitros 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con Na_2CO_3 1M y agua, se secan sobre Na_2SO_4 , y se concentran. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetona) produce 78 miligramos (49 por ciento) de cristales castaños.

20 **Ejemplo 10: Síntesis de Friedel-Crafts de Bis-Aril-Cetonas.**

Aplicable a los Ejemplos: 48, 49, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 141, 145, 146.

(4-fluoronaftalen-1-il)-(4-pentiloxinaftalen-1-il)-
25 metanona: Una solución agitada de ácido 4-fluoro-1-naftoico

(0.5 gramos, 2.63 milimoles) en DCM anhidra (10 mililitros) se trata a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0.52 gramos, 4.1 milimoles), seguido por unas cuantas gotas de dimetilformamida anhidra. Una vez que se detiene el burbujeo, la solución transparente se enfría a 4°C en un baño de hielo, y se agrega cloruro de aluminio (0.7 gramos, 5.25 milimoles) en una porción. Después de agitar a 4°C durante 20 minutos, se agrega 1-pentiloxi-naftaleno (0.563 gramos, 2.63 milimoles), y la mezcla de reacción se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo (50 mililitros) y agua (250 mililitros), y se extrae. La fase acuosa se lava adicionalmente con acetato de etilo fresco (50 mililitros 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO₄ anhidro), se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un aparato Biotage (Dyax Corp) y ciclohexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente, para dar el producto deseado (0.996 gramos, 98 por ciento).

Ejemplo 11: Síntesis de Alquilamino-Bis-Aril-Cetonas.

Aplicable a los Ejemplos: 60, 61, 64, 120, 126, 127, 133, 134.

(a) 4-(naftalen-1-carbonil)-naftalen-1-iléster del ácido trifluorometansulfónico: Se agrega lentamente anhídrido trifluorometansulfónico (3.1 mililitros, 18.43 milimoles) a

una solución de (4-hidroxinaftalen-1-il)-naftalen-1-il-metanona (5.0 gramos, 16.76 milimoles) en piridina (15 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos, y luego se deja calentar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavan en secuencia con agua, una solución acuosa diluida de HCl, agua, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (éter /ciclohexano al 10 por ciento) para proporcionar el producto deseado (5.56 gramos, 77 por ciento).

(b) Naftalen-1-il-(4-butilaminonaftalen-1-il)metanona: Una solución del 4-(naftalen-1-carbonil)-naftalen-1-iléster del ácido trifluorometansulfónico (308 miligramos, 0.716 milimoles) y n-butilamina (62.8 miligramos, 0.859 milimoles) en tolueno anhidro (3 mililitros) se agrega a una mezcla de acetato de paladio (II) (3.2 miligramos, 0.014 milimoles), BINAP (10 miligramos, 0.016 milimoles), y t-butóxido de sodio (96 miligramos, 1.002 milimoles), bajo una atmósfera inerte. La mezcla se calienta a 80°C durante 4 horas. Al enfriarse, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de un auxiliar de filtro de Celite. El filtrado se evapora al vacío para proporcionar un residuo sólido rojizo-castaño. Éste se purifica mediante cromatografía por eva-

poración (éter/ciclohexano al 10 por ciento), para dar el producto deseado (85 miligramos, 34 por ciento), y 30 miligramos del material de partida recuperado.

(c) [4-{butil-(2-morfolin-4-iletil)amino)-naftalen-1-il]-naftalen-1-il-metanona: Una solución de naftalen-1-il-(4-butilaminonaftalen-1-il)metanona (65 miligramos, 0.18 milimoles) en dimetilformamida anhidra (4 mililitros) bajo una atmósfera inerte, se trata con NaH (60 por ciento, 28.8 miligramos, 0.72 milimoles). Después de 20 minutos, se agrega clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina (37 miligramos, 0.2 milimoles) en una porción, y la mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ anhidro, y se concentran al vacío. La cromatografía por evaporación (ciclohexano/acetato de etilo) produce 29 miligramos (34 por ciento) del producto deseado, y 26 miligramos del material de partida recuperado.

(d) 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido trifluorometansulfónico: Una solución agitada de (7-hidroxi-4-pentiloxinaftalen-1-il)naftalen-1-il-metanona (1.2 gramos, 3.13 milimoles) en piridina anhidra (12 mililitros) se trata a temperatura ambiente con anhídrido trifluorometansulfónico (0.88 gramos, 3.13 milimoles), y la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 48 horas. El solvente

se remueve bajo presión reducida, y el residuo se diluye con una solución de carbonato ácido de sodio, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO_4), y se remueve el solvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo, 9:1), para proporcionar el producto deseado (1.0 gramos, 67 por ciento).

(e) [7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-pentiloxinaftalen-1-il]naftalen-1-il-metanona: Una mezcla agitada de 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido trifluorometansulfónico (40 miligramos, 0.084 milimoles), *N*-metilpiperazina (20 miligramos, 0.2 milimoles), carbonato de cesio (38 miligramos, 0.12 milimoles), acetato de paladio (II) (2 miligramos, 10 por ciento molar), y BINAP (8 miligramos, 15 por ciento molar) en dioxano anhidro (0.5 mililitros), se calienta a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 30 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO_4), y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC. Todas las fracciones que contienen el producto se basifican con carbonato ácido de sodio, y se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan (MgSO_4), y se evaporan para pro-

porcionar el producto como la base libre (12 miligramos, 31 por ciento).

Ejemplo 12: Síntesis de Bis-Aril-Cetonas Sustituidas.

Aplicable a los Ejemplos: 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58,
5 59, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 76, 77, 78.

(a) 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-carbonitrilo: Una mezcla agitada de 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido trifluorometansulfónico (1.0 gramos, 2.09 milimoles), cianuro de zinc (0.294
10 gramos, 2.51 milimoles), y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.121 miligramos, 0.1 milimoles, 5 por ciento molar) en dimetilformamida anhidra (10 mililitros), se calienta bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae tres veces con acetato
15 de etilo, habiendo filtrado el material insoluble a través de un auxiliar de filtro de Celite. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO_4), y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato
20 de etilo, 9:1), para proporcionar el producto deseado (0.53 gramos, 65 por ciento).

(b) Dialil-(4-bromo-3-fluorofenil)amina: Una mezcla agitada de 4-bromo-3-fluoroanilina (17.47 gramos, 91.9 milimoles), bromuro de alilo (23.72 gramos, 251.1 milimoles),
25 y carbonato de potasio (26.7 gramos, 193.5 milimoles) en ace-

tona (200 mililitros) se pone a reflujo durante 24 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se diluye con agua y se extrae dos veces en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO₄), y se evaporan al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (15.27 gramos, 62 por ciento).

(c) Dialil-(11-oxatriciclo[6.2.1.0_{2,7}]undeca-2,4, 6,9-tetraen-4-il)amina: Una solución agitada de dialil-(4-bromo-3-fluorofenil)amina (15.55 gramos, 57.6 milimoles) en éter anhidro (30 mililitros) y furano anhidro (30 mililitros), se trata con una solución de *n*-butil-litio en hexanos (36 mililitros, 57.6 milimoles; solución 1.6 M) a -70°C bajo una atmósfera de argón. Después de 1 hora, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 4 horas adicionales. La mezcla se apaga con agua y se extrae tres veces en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente inicial de ciclohexano, eluyente final de ciclohexano:acetato de etilo, 19:1) para proporcionar el producto deseado (5.4 gramos, 39 por ciento).

(d) 7-Dialilaminonaftalen-1-ol: Una solución agi-

tada de dialil-(11-oxatriciclo[6.2.1.0_{2,7}]undeca-2,4,6,9-tetraen-4-il)amina (4.48 gramos, 18.74 milimoles) en metanol (45 mililitros), y ácido clorhídrico concentrado (4.5 mililitros), se pone a reflujo durante 5 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y el residuo se diluye con agua, se neutraliza con carbonato ácido de sodio sólido, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente inicial de ciclohexano, eluyente final de ciclohexano:acetato de etilo, 19:1), para proporcionar el producto deseado (3.67 gramos, 82 por ciento).

(e) Dialil-(8-pentiloxinaftalen-2-il)amina: A una solución agitada de *n*-pentanol (0.18 gramos, 2.1 milimoles) y trifenilfosfina (0.55 gramos, 2.1 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 mililitros), se le agrega una solución de 7-dialilaminonaftalen-1-ol (0.5 gramos, 2.1 milimoles) y DIAD (0.45 mililitros, 2.1 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 mililitros). Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluye con salmuera y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), y se evaporan a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente inicial de ciclohexano, eluyente final de ciclo-

hexano:acetato de etilo, 98:2), para proporcionar el producto deseado (0.28 gramos, 43 por ciento).

(f) (6-dialilamino-4-pentiloxinaftalen-1-il)naftalen-1-il-metanona: A una suspensión agitada de cloruro de aluminio anhidro (0.24 gramos, 1.81 milimoles) en DCM anhidra (30 mililitros), se le agrega cloruro de naftoilo (0.205 mililitros, 1.36 milimoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se agrega por goteo una solución de dialil-(8-pentiloxinaftalen-2-il)amina (0.28 gramos, 0.906 milimoles) en DCM anhidra (5 mililitros), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se lava con una solución saturada de carbonato ácido de sodio (pH de 8), y la fase acuosa se extrae adicionalmente tres veces con dietiléter. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan (MgSO₄), y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente inicial de ciclohexano, eluyente final de ciclohexano:acetato de etilo, 98:2), para proporcionar el producto deseado (0.32 gramos, 75 por ciento).

(g) 5-pentiloxinaftalen-2-ol: Una mezcla agitada de naftalen-1,6-diol (10.0 gramos, 62.5 milimoles), 1-bromopentano (7.75 mililitros, 62.5 milimoles), e hidróxido de sodio (2.5 gramos, 62.5 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (100 mililitros) se calienta a 100°C durante 6 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae tres veces en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan varias veces con agua, se secan (MgSO_4), y el solvente se remueve bajo presión reducida. El
5 residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente inicial de ciclohexano:acetato de etilo, 97:3; eluyente final de ciclohexano:acetato de etilo, 90:10), para proporcionar una mezcla inseparable del producto deseado y el
6-pentiloxinaftalen-1-ol isomérico (6.18 gramos, 43 por ciento),
10 to), habiéndose eluido primero el producto doblemente alquilado, 1.6-bis-(pentiloxi)-naftaleno.

(h) 5-pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido acético: Una solución agitada de 5-pentiloxinaftalen-2-ol/6-pentiloxinaftalen-1-ol (6.18 gramos, 26.8 milimoles) en DCM
15 (100 mililitros) en la presencia de NEt_3 (4.4 mililitros, 31.6 milimoles) se trata por goteo a 0°C con una solución de cloruro de acetilo (2.24 mililitros, 31.5 milimoles) en DCM (30 mililitros). Después de calentar a temperatura ambiente, y de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se lava
20 con salmuera, se seca (MgSO_4), y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 1.5 por ciento en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (4.56 gramos, 56 por ciento), y el 6-pentiloxinaftalen-1-iléster
25 del ácido acético isomérico (1.0 gramos, 13 por ciento).

(i) 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido acético: A una suspensión agitada de cloruro de aluminio anhidro (4.42 gramos, 33.09 milimoles) en DCM anhidra (290 mililitros) a 0°C bajo nitrógeno, se agrega por goteo una solución de cloruro de naftoílo (3.7 mililitros, 24.8 milimoles) en DCM anhidra (35 mililitros). Después de 15 minutos, se agrega una solución de 5-pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido acético (4.5 gramos, 16.54 milimoles) en DCM anhidra (70 mililitros), y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 20 horas. La mezcla se lava con una solución saturada de carbonato ácido de sodio, las fases se separan, y la DCM se remueve bajo presión reducida. El residuo se recupera en dietiléter, y se lava con agua, se seca (MgSO_4), y el solvente se remueve bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 1-3 por ciento en ciclohexano) proporciona el producto deseado (4.8 gramos, 68 por ciento), y el 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido naftalen-1-carboxílico (2.1 gramos), presentándose a partir del reemplazo del naftoílo del grupo acetilo.

(k) (7-hidroxi-4-pentiloxinaftalen-1-il)naftalen-1-il-metanona: Una solución agitada de 8-(naftalen-1-carbonil)-5-pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido acético (4.8 gramos, 11.2 milimoles), y 8-(naftalen-1-carbonil)-5-

pentiloxinaftalen-2-iléster del ácido naftalen-1-carboxílico (2.1 gramos, 3.9 milimoles) en metanol (70 mililitros), en la presencia de una solución de NaOH 5 M (20 mililitros), se pone a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua, se acidifica con ácido acético, y se extrae tres veces en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan (MgSO₄), y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza a partir de acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (3.7 gramos, 64 por ciento) como un sólido amarillo brillante.

Ejemplo 13: Síntesis de Aril-Heteroaril-Cetonas.

Aplicable a los Ejemplos 45, 92, 93.

(a) Isoquinolin-1-il-(4-pentiloxinaftalen-1-il)-metanona: A una solución de 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (419 miligramos, 1.232 milimoles) en tetrahidrofurano (8 mililitros) a -78°C (baño de acetona/hielo seco), se le agrega por goteo *n*-BuLi (0.99 mililitros, 2.5 M en hexanos). Aparece un precipitado amarillo después de unos cuantos minutos. Después de agitar durante 30 minutos, se agrega por goteo mediante una jeringa, una solución de isoquinolin-1-carbonitrilo (210 miligramos, 1.364 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros), para dar una solución roja profunda. La mezcla de reacción se retira del baño frío, y se deja calentarse a temperatura ambiente durante 3 horas. Resulta una

solución azul vívida. Entonces se agrega ácido sulfúrico diluido (2.5 mililitros, 10 por ciento por volumen/volumen), y la mezcla se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y la solución se lava con carbonato ácido de sodio acuoso saturado hasta quedar básica (papel indicador), tiosulfato de sodio acuoso (2 veces), y salmuera; se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra en un evaporador giratorio. El material crudo se pasa por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente: ciclohexano/acetato de etilo 9/1, luego 5/1, luego 2/1), para dar el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo brillante (270 miligramos, 59 por ciento).

(b) Ácido 4-pentiloxi-1-naftalen-borónico: A una solución enfriada (baño de hielo seco/acetona) del 1-yodo-4-pentiloxi-naftaleno (0.993 gramos, 2.92 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) bajo argón seco, se le agrega $n\text{-BuLi}$ (2.5 M en hexanos, 2.4 mililitros, 6.0 milimoles) por goteo mediante una jeringa. La mezcla de reacción se hace amarilla oscura, y aparece un precipitado. Después de 0.5 horas a la temperatura del baño de enfriamiento, se agrega por goteo borato de trimetilo (0.66 mililitros, 5.8 milimoles) mediante una jeringa. El matraz de la reacción se remueve del baño frío, y el color amarillo se desvanece hasta incoloro después de unos cuantos minutos. Después de 1.5

horas, se agrega ácido sulfúrico (20 por ciento por volumen/volumen, 3 mililitros), y la suspensión resultante se distribuye entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con tiosulfato de sodio acuoso (2 veces) y salmuera, se seca (Na_2SO_4 anhidro), y se evapora en un evaporador giratorio. El residuo se recupera en el volumen mínimo de DCM, y se aplica a una columna de gel de sílice, la cual se eluye con ciclohexano/acetato de etilo (1/1), para dar el ácido borónico (267 miligramos, 35 por ciento).

10 (c) (4-pentiloxinaftalen-1-il)quinolin-8-il-metanonona: A un matraz de 3 cuellos secado con flama, adaptado con una entrada de gas y un septo, se le agrega trifluorometansulfonato de 8-hidroxiquinolina (122.8 miligramos, 0.442 milimoles), ácido 4-pentiloxi-1-naftalenborónico (124.5 miligramos, 0.482 milimoles), carbonato de potasio anhidro (199.7
15 miligramos, 1.447 milimoles), complejo de $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10.5 miligramos, 0.0128 milimoles, Aguacate), y yoduro de sodio (150 miligramos). El matraz de la reacción se evacua (aspiradora del hogar), y se inunda con monóxido de carbono a
20 partir de un globo (3 ciclos). Se agregan 3 mililitros de anisol mediante una jeringa, y la mezcla de reacción naranja agitada se coloca en un baño de aceite previamente calentado a 80°C . Después de 3 horas, se agrega anisol adicional (1 mililitro), y la mezcla de reacción se deja agitar a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción, que se hace negra, se
25

deja enfriar a temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con salmuera (2 veces), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra en un evaporador giratorio. El material crudo se pasa por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 5/1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde (52 miligramos, 32 por ciento).

Ejemplo 14: Síntesis de Bencimidazolonas, Bencimidazoles, y Benzotriazoles

Aplicable a los Ejemplos: 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 160, 161, 162.

(a) N-(2-pentiloxi-fenil)-acetamida: Se disuelve 2-acetamidofenol (5 gramos, 33.09 milimoles) en dimetilformamida seca (35 mililitros) a temperatura ambiente. Se agrega carbonato de cesio (17.25 gramos, 52.53 milimoles), seguido por 1-bromopentano (6.15 mililitros, 49.61 milimoles), y la mezcla se agita a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua, (400 mililitros), y se extrae con acetato de etilo (100 mililitros 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto suficientemente puro (6.02 gramos, 82 por ciento).

(b) N-[5-(naftalen-1-carbonil)-2-pentiloxi-fenil]-acetamida: En un matraz seco purgado con nitrógeno seco, se

suspende cloruro de aluminio (5.45 gramos, 40.86 milimoles) en 1,2-dicloroetano seco (50 mililitros). La suspensión se enfría con un baño de agua helada antes de agregar una solución de cloruro de 1-naftoílo (4.51 mililitros, 29.96 milimoles) en 1,2-dicloroetano seco (10 mililitros) en una porción. Después de 10 minutos, se agrega N-(2-pentiloxi-fenil)-acetamida (6.02 gramos, 27.24 milimoles), y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte sobre una mezcla de agua helada e hidróxido de sodio acuoso 5M (una cantidad suficiente para hacer básica la capa acuosa), se agita durante 15 minutos, y se extrae con acetato de etilo (100 mililitros 4 veces). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con salmuera saturada (100 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un aparato Biotage (columna de 90 gramos; Dyax Corp.) y ciclohexano:acetato de etilo (2:1) como eluyente, para dar el producto como un aceite espeso (3.68 gramos, 36 por ciento). También se obtienen 5.64 gramos adicionales de un material ligeramente impuro, que es suficientemente puro para utilizarse en las siguientes reacciones.

(c) (3-amino-4-pentiloxi-fenil)-naftalen-1-il-metanona: Se disuelve N-[5-(naftalen-1-carbonil)-2-pentiloxi-fenil]-acetamida (1.78 gramos, 4.75 milimoles) en metanol (20

mililitros) a temperatura ambiente. Se agrega ácido clorhídrico acuoso (10M, 20 mililitros), y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida, se divide entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, y se extrae con porciones adicionales de acetato de etilo (100 mililitros 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite castaño no viscoso. Éste se purifica sobre gel de sílice utilizando Biotage (columna de 90 gramos), y ciclohexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente, para dar el producto puro (0.97 gramos, 61 por ciento).

(d) 3-[5-(naftalen-1-carbonil)-2-pentiloxi-fenil]-1-metoxiurea: Se disuelve dicarbonato de dterbutilo (1.833 gramos, 8.4 milimoles) en DCM seca (20 mililitros) a temperatura ambiente, y se agrega DMAP (0.733 gramos, 6 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar una solución de (3-amino-4-pentiloxi-fenil)-naftalen-1-il-metanona (2.0 gramos, 6 milimoles) en DCM seca (10 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregan DIEA (1.045 mililitros, 6 milimoles), y clorhidrato de metoxilamina (0.501 gramos, 6 milimoles), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se

trata con agua (200 mililitros), y se extrae con DCM (75 mililitros 3 veces). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo.

5 Éste se pasa por cromatografía sobre gel de sílice utilizando Biotage (cartucho de 40 gramos) y ciclohexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente, para dar 1.25 gramos del producto esperado, junto con 0.66 gramos de un producto que contiene un grupo *t*-butiloxicarbonilo adicional. Éste se recupera en

10 DCM-ácido trifluoroacético (1:1, 6 mililitros), y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se remueven bajo presión reducida, y el residuo se divide entre DCM (20 mililitros) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mililitros). Esta mezcla se extrae con DCM adicional (50

15 mililitros 3 veces), y los extractos de DCM se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto esperado (1.88 gramos, 77 por ciento).

(e) 1-metoxi-7-(naftalen-1-carbonil)-4-pentiloxi-
20 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona: La 3-[5-(naftalen-1-carbonil)-2-pentiloxifenil]-1-metoxiurea (650 miligramos, 1.6 milimoles) se disuelve en DCM seca (60 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno, la solución se enfría a 0°C, y se agrega en porciones bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (757 mi-

25 ligramos, 1.76 milimoles). La mezcla de reacción se deja ca-

lentar a temperatura ambiente durante 1.5 horas antes de
agregar agua (200 mililitros). La mezcla se extrae con DCM
(100 mililitros 3 veces), y los extractos de DCM se combinan,
se lavan con salmuera saturada (100 mililitros), se secan
5 (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida,
para dar el producto crudo como un aceite castaño. Éste se
pasa por cromatografía sobre gel de sílice utilizando Biotage
(cartucho de 40 gramos) y ciclohexano:acetato de etilo (3:1)
como eluyente, para dar el producto esperado (0.34 gramos, 53
10 por ciento).

(f) Trifluoroacetato de 4-(naftalen-1-carbonil)-7-
pentiloxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona: La 1-metoxi-7-
(naftalen-1-carbonil)-4-pentiloxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-
2-ona (800 miligramos, 1.98 milimoles) se disuelve en ácido
15 acético glacial (10 mililitros), y se agrega polvo de zinc
(5.18 gramos, 79.22 milimoles). La mezcla se calienta a 50°C,
y se sonica durante 2 horas, se enfría a temperatura ambien-
te, y se filtra a través de un cojín de auxiliar de filtro de
Celite. El cojín de Celite se lava con acetato de etilo, y
20 luego se remueven los volátiles bajo presión reducida para
dar el producto como un aceite naranja. La purificación me-
diante cromatografía sobre gel de sílice utilizando Biotage
(cartucho de 40 gramos) y DCM:metanol (20:1) como eluyente,
dio el producto deseado (0.67 gramos, 90 por ciento).

25 (g) (2-cloro-7-pentiloxi-3H-benzoimidazol-4-il)-

naftalen-1-il-metanona: La 4-(naftalen-1-carbonil)-7-pentiloxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (500 miligramos, 1.34 milimoles) se disuelve en oxicloruro de fósforo (10 mililitros), y se pone a reflujo (temperatura del baño de aceite de 105°C) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre hidróxido de sodio acuoso 2 M helado para neutralizar la mezcla, y se extrae con DCM (100 mililitros 3 veces). Los extractos de DCM combinados se lavan con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mililitros 3 veces), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida, para dar el producto crudo (500 miligramos, 95 por ciento), el cual se utiliza directamente sin mayor purificación.

(h) Trifluoroacetato de (2-bencilamino-7-pentiloxi-3H-benzoimidazol-4-il)-naftalen-1-il-metanona: La (2-cloro-7-pentiloxi-3H-benzoimidazol-4-il)-naftalen-1-il-metanona (55 miligramos, 0.14 milimoles) y bencilamina (1 mililitro), se calientan juntas limpias a 135°C durante 4 horas, y luego se enfrían a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se vierte sobre agua (10 mililitros), se agrega ácido clorhídrico acuoso al 10 por ciento (10 mililitros), y la mezcla se extrae con DCM (20 mililitros 4 veces). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo, el

cual se purifica mediante HPLC de fase inversa de preparación (columna Dynamax 300Å C18; acetonitrilo al 20 por ciento en agua (+0.1 por ciento de ácido trifluoroacético) hasta acetonitrilo al 100 por ciento durante 30 minutos), para dar
5 15.4 miligramos del producto deseado.

(i) 2,3-bis-acetilamino-feniléster del ácido acético: Se disuelve 2,3-diaminofenol (3.226 gramos, 25.99 milimoles) en anhídrido acético (50 mililitros), y la mezcla se calienta a 70°C durante 4 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se deja reposar durante 48 horas. El
10 precipitado formado se recolecta mediante filtración, se lava con acetato de etilo, y se seca al vacío para dar un sólido blanco (3.99 gramos, 61 por ciento).

(k) N-(2-acetilamino-6-hidroxi-fenil)-acetamida
15 (CAS Reg, No. 116345-46-1): Se disuelve 2,3-bis-acetilamino-feniléster del ácido acético (3.99 gramos, 15.96 milimoles) en metanol seco (50 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega una solución de metóxido de sodio (a partir de metal de sodio (0.404 gramos, 17.56 milimoles) en metanol
20 seco (10 mililitros)), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida, y se agrega agua al residuo, el cual entonces se acidifica hasta un pH de 1 con ácido clorhídrico 1M. La capa acuosa se concentra bajo presión reducida para precipitar el
25 producto, el cual se recupera mediante filtración, y se seca

al vacío para dar un sólido blanco (1.96 gramos, 59 por ciento).

(1) N-(2-acetilamino-6-pentiloxi-fenil)-acetamida:

Se disuelve N-(2-acetilamino-6-hidroxi-fenil)-acetamida (1.46
5 gramos, 7.02 milimoles) en dimetilformamida seca (50 mililitros) a temperatura ambiente. Se agregan carbonato de cesio (2.97 gramos, 9.13 milimoles) y 1-bromopentano (1.04 mililitros, 8.42 milimoles), y la mezcla se calienta a 60°C durante 20 horas, y luego se agita a temperatura ambiente durante 4
10 días. Se agrega agua (800 mililitros), y la solución se extrae con DCM (100 mililitros 4 veces). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo, 1.95 gramos. Éste se
15 recristaliza a partir de acetato de etilo/ciclohexano, para dar el material puro (0.9 gramos, 46 por ciento).

(m) N-(2-acetilamino-3-yodo-6-pentiloxi-fenil)-acetamida: A una solución de N-(2-acetilamino-6-pentiloxi-fenil)-acetamida (0.9 gramos, 3.24 milimoles), e hidrato de
20 ácido peryódico (129 miligramos, 0.57 milimoles) en ácido acético-agua-ácido sulfúrico (100:20:3; 10 mililitros), se le agrega yodo (332 miligramos, 1.31 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con tiosulfato de sodio acuoso al 10 por ciento (100 mililitros),
25 y luego se extrae con DCM (100 mililitros 1 vez), acetato de

etilo (100 mililitros 1 vez), y dietiléter (100 mililitros 1 vez). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto
5 crudo, el cual se recristaliza a partir de acetato de etilo para dar el material puro (550 miligramos, 42 por ciento).

(n) 7-yodo-2-metil-4-pentiloxi-1H-benzoimidazol:

Se agrega N-(2-acetilamino-3-yodo-6-pentiloxi-fenil)-acetamida (100 miligramos, 0.248 milimoles) a una solución de
10 hidróxido de potasio (139 miligramos, 2.48 milimoles) en etanol (5 mililitros) y agua (1 mililitro). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se deja reposar durante 2 días, y luego se calienta a reflujo durante 6 horas adicionales antes de reposar a temperatura ambiente durante 8 días.
15 Los volátiles se remueven bajo presión reducida, y el residuo se divide entre acetato de etilo (10 mililitros) y agua (10 mililitros), y se extrae con alícuotas adicionales de acetato de etilo (10 mililitros 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo
20 presión reducida para dar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, cartucho de 40 gramos) utilizando ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente, dio el compuesto del título (35.5 miligramos,
25 42 por ciento).

(o) (2-metil-7-pentiloxi-3H-benzoimidazol-4-il)-
naftalen-1-il-metanona: Se mezclan 7-yodo-2-metil-4-pentiloxi-
1H-benzoimidazol (35 miligramos, 0.102 milimoles), carbonato
de potasio anhidro (42 miligramos, 0.306 milimoles), ácido 1-
5 naftalenborónico (19 miligramos, 0.112 milimoles), y
PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (3 miligramos, 0.003 milimoles) en anisol
anhidro (5 mililitros), y se colocan bajo una atmósfera de
monóxido de carbono. La mezcla se calienta a 80°C durante 20
horas, se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con agua
10 (10 mililitros). La mezcla se extrae con DCM (10 mililitros
2 veces) y acetato de etilo (10 mililitros 3 veces), y los
extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera satu-
rada (50 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se con-
centran bajo presión reducida para dar el producto crudo.
15 Éste se purifica mediante HPLC de fase inversa de preparación
(columna Dynamax 300Å C18; acetonitrilo al 20 por ciento en
agua (+0.1 por ciento de ácido trifluoroacético), hasta ace-
tonitrilo al 100 por ciento durante 30 minutos), para dar
12.7 miligramos del producto deseado.

20 (p) N[2-(acetiloxi)-6-nitrofenil]-acetamida (CAS
Reg. No. 69194-51-0): Se disuelve 2-amino-3-nitrofenol (3
gramos, 19.46 milimoles) en anhídrido acético (20 milili-
tros), y la mezcla se calienta a 50°C durante 16 horas. Des-
pués de enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua (400
25 mililitros), y la mezcla se extrae con DCM (100 mililitros 3

veces). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo presión reducida, para dar el compuesto del título puro (4.14 gramos, 89 por ciento).

5 (q) N-(2-hidroxi-6-nitrofenil)acetamida (CAS Reg. No. 59820-29-0): Se disuelve N-[2-(acetiloxi)-6-nitrofenil]-acetamida (4.13 gramos, 17.35 milimoles) en metanol seco (20 mililitros), y se agrega una solución fresca de metóxido de sodio (a partir de sodio (0.6 gramos, 26.03 milimoles) en me-
10 tanol seco (15 mililitros)). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se remueve el metanol bajo presión reducida. Se agrega agua (100 mililitros), se ajusta el pH a un pH de 1 utilizando ácido clorhídrico acuoso 2M, y la solución se extrae con ace-
15 tato de etilo (100 mililitros 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO_4), se filtran, y se dejan reposar a temperatura ambiente durante 7 días. Los cristales que se forman se recolectan mediante filtración, y se secan
20 para dar el producto puro (1.5 gramos, 44 por ciento). El licor madre se concentra bajo presión reducida para dar producto crudo adicional (2.3 gramos), el cual es suficientemente puro para utilizarse en las siguientes reacciones.

(r) N-(2-nitro-6-pentiloxi-fenil)-acetamida: Se
25 disuelve N-(2-hidroxi-6-nitrofenil)-acetamida (3.8 gramos,

19.39 milimoles) en dimetilformamida seca (25 mililitros). Se agregan carbonato de cesio (8.83 gramos, 27.1 milimoles) y 1-bromopentano (23.26 milimoles), y la mezcla se agita a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua (400 mililitros), y la mezcla se extrae con acetato de etilo (100 mililitros 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Éste se recristaliza a partir de acetato de etilo/hexano normal a 4°C, para dar el compuesto del título (1.74 gramos, 34 por ciento). El licor madre se concentra bajo presión reducida para dar producto crudo adicional, el cual se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, cartucho de 40 gramos), utilizando DCM:metanol (50:1) como eluyente. Esto da 0.79 gramos adicionales (15 por ciento) del compuesto del título, y 0.31 gramos (7 por ciento) del producto desacetilado, 2-nitro-6-pentiloxi-fenilamina.

(s) 2-nitro-6-pentiloxi-fenilamina: Se disuelve N-(2-nitro-6-pentiloxi-fenil)-acetamida (1.74 gramos, 6.53 milimoles) en metanol (50 mililitros), y se agrega ácido clorhídrico 10M (25 mililitros). La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se remueve el metanol bajo presión reducida. El residuo se ajusta a un pH de 12 utilizando hidróxido de sodio acuoso 5M, y se

extrae con acetato de etilo (100 mililitros 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto puro (1.46 gramos, 100 por ciento).

(t) 3-pentiloxi-bencen-1,2-diamina: Se disuelve 2-nitro-6-pentiloxi-fenilamina (1.46 gramos, 6.52 milimoles) en acetato de etilo (20 mililitros), y el matraz se purga con nitrógeno. Se agrega paladio al 10 por ciento sobre carbón activado (50 miligramos), y la reacción se evacua y se purga 3 veces con hidrógeno. La mezcla se agita durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno por medio de un globo llenado con gas de hidrógeno. Se agrega metanol (20 mililitros) para alentar la solubilización, y la reacción se agita durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se purga con nitrógeno, se filtra a través de un cojín de auxiliar de filtro de Celite, y se concentra bajo presión reducida para dar un sólido blanco que se podría recrystalizar a partir de acetato de etilo/metanol, para dar el compuesto del título (1.007 gramos, 80 por ciento).

(u) 7-pentiloxi-1H-benzoimidazol: Se mezclan entre sí 3-pentiloxi-bencen-1,2-diamina (200 miligramos, 1.03 milimoles) y ortoformato de trimetilo (2 mililitros) en un tubo de Pyrex, y se someten a irradiación con microondas a 100 W durante 30 segundos en un instrumento de microondas de labo-

ratorio Labwell MW10. La remoción de los volátiles bajo presión reducida dio el producto puro como un sólido crema (217 miligramos, 100 por ciento).

(v) 4-yodo-7-pentiloxi-1*H*-benzoimidazol: Se disuelve 7-pentiloxi-1*H*-benzoimidazol (100 miligramos, 0.49 milimoles) en ácido acético-agua-ácido sulfúrico (100:20:3; 5 mililitros), y se agrega hidrato de ácido peryódico (22 miligramos, 0.098 milimoles), seguido por yodo (50 miligramos, 0.196 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega tiosulfato de sodio acuoso al 10 por ciento (100 mililitros), y la mezcla se extrae con acetato de etilo (25 mililitros 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Éste se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, cartucho de 40 gramos) para dar el compuesto del título (65 miligramos, 40 por ciento).

(w) Naftalen-1-il-(7-pentiloxi-3*H*-benzoimidazol-4-il)-metanona: Se mezclan 4-yodo-7-pentiloxi-1*H*-benzoimidazol (65 miligramos, 0.197 milimoles), carbonato de potasio anhidro (82 miligramos, 0.591 milimoles), ácido 1-naftalenborónico (37 miligramos, 0.217 milimoles), y PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (9 miligramos, 0.011 milimoles) en anisol anhidro (5 mililitros), y

se colocan bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se calienta a 80°C durante 18 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con agua (10 mililitros). La mezcla se extrae con DCM (10 mililitros 2 veces) y acetato de etilo (10 mililitros 3 veces), y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Éste se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, cartucho de 40 gramos), utilizando ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente para dar el compuesto del título (15 miligramos, 21 por ciento).

(x) 7-pentiloxi-1H-benzotriazol: Se disuelve 3-pentiloxi-bencen-1,2-diamina (100 miligramos, 0.516 milimoles) en ácido acético glacial (5 mililitros) y agua (5 mililitros). La mezcla de reacción se enfría a 0°C, y se agrega una solución fría de nitrito de sodio (39 miligramos, 0.568 milimoles) en agua (5 mililitros) en una porción. La mezcla de reacción deja calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con agua (20 mililitros), y se extrae con DCM (50 mililitros 3 veces). Los extractos de DCM se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el compuesto del título (90 miligramos, 85 por ciento), el cual se podría utilizar sin mayor purifica-

ción.

(y) 4-yodo-7-pentiloxi-1H-benzotriazol: Se disuelve 7-pentiloxi-1H-benzotriazol (90 miligramos, 0.439 milimoles) en ácido acético-agua-ácido sulfúrico (100:20:3; 10 mililitros), y se agrega hidrato de ácido peryódico (20 miligramos, 0.088 milimoles), seguido por yodo (45 miligramos, 0.176 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega tiosulfato de sodio acuoso al 10 por ciento (10 mililitros), y la mezcla se extrae con acetato de etilo (25 mililitros 3 veces). Los extractos de acetato de etilo se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO_4), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Éste se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, cartucho de 40 gramos), para dar el compuesto del título (67 miligramos, 46 por ciento), junto con 124 miligramos de material principalmente diyodado (4,6-diyodo-7-pentiloxi-1H-benzotriazol), contaminado con el compuesto del título.

(z) Naftalen-1-il(7-pentiloxi-3H-benzotriazol-4-il)-metanona: Se mezclan 4-yodo-7-pentiloxi-1H-benzotriazol (67 miligramos, 0.202 milimoles), carbonato de potasio anhidro (84 miligramos, 0.607 milimoles), ácido 1-naftalenborónico (38 miligramos, 0.223 milimoles), y $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (17 miligramos, 0.02 milimoles) en anisol an-

hidro (5 mililitros), y se colocan bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se calienta a 80°C durante 20 horas, se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con agua (20 mililitros). La mezcla se extrae con DCM (10 mililitros 2 veces) y acetato de etilo (10 mililitros 3 veces), y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera saturada (50 mililitros), se secan (MgSO₄), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar el producto crudo. Éste se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, cartucho de 40 gramos), utilizando ciclohexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente, para dar el compuesto del título (44 miligramos, 61 por ciento).

DATOS DE CARACTERIZACIÓN

Se encuentra que los compuestos de las tablas anteriores exhiben los siguientes datos de punto de fusión, datos de retención en HPLC [minutos], y/o masa iónica:

Ej.	punto de fusión [°C]	masa iónica (iones)	Ej.	TA* [min]	masa iónica [iones]
2	118-119	372 M+	45	6.9, C	398 [M+H]+
3	88-91	388 M+	47	3,4, C	451.2 [M+Na]+
4	143-144	404 M+	48	8.4, A	371.4 [M+H]+
5		418 [M+H]+	49	10.7, C	525.3 [M+H]+
6		404 M+	50	11.1, C	464.4 [M+H]+
7	93-95	369 [M+H]+	51	7.4, A	424.3 [M+H]+

	8	118-120	385 [M+H] ⁺	52	8.4, A	539.2 [M+H] ⁺
	9	158-160	396 [M+H] ⁺	53	9.4, C	427.2 [M+H] ⁺
	10	207-210	412 [M+H] ⁺	54	9.3, C	385.1 [M+H] ⁺
	11	78-80	410 [M+H] ⁺	55	7.2, A	457.2 [M+H] ⁺
5	12		378 [M-H] ⁻	56	9.1, C	443.2 [M+H] ⁺
	13		454 [M-H] ⁻	57	5.6, A	384.1 [M+H] ⁺
	14		384 M ⁺	58	7.2, A	499.3 [M+H] ⁺
	15		400 M ⁺	59	8.8, A	481.3 [M+H] ⁺
	16		442 [M+Na] ⁺	60	5.1, A	467.3 [M+H] ⁺
10	17	58-63	382 [M-H] ⁻	61	5.1, A	453.3 [M+H] ⁺
	18	70-71	399 [M+H] ⁺	62	6.1, A	384.1 [M+H] ⁺
	19	107-108	437 [M+Na] ⁺	63	6.7, A	412.2 [M+H] ⁺
	20		407 M ⁺	64	7.1, A	412.2 [M+H] ⁺
	21		405 M ⁺	65	7.4, A	394.1 [M+H] ⁺
	22		439 M ⁺	66	6.6, A	437.3 [M+H] ⁺
15	23		494 [M+H] ⁺	67	7.4, A	399 [M+H] ⁺
	24		355 M ⁺	68	6.8, A	451.3 [M+H] ⁺
	25	127-130	418 [M-H] ⁻	69	7.4, A	451.3 [M+H] ⁺
	26		369 M ⁺	70	7.6, A	412.3 [M+H] ⁺
	27	95-100	383 [M-H] ⁻	71	8.4, A	413.3 [M+H] ⁺
	28		335 M ⁺	72	10.0, C	427.3 [M+H] ⁺
20	29		370 M ⁺	73	8.7 C	413.1 [M+H] ⁺
	30		367 M ⁺	74	8.9, A	451.3 [M+H] ⁺
	31	106-111	366 M ⁺	75	8.0, C	470.4 [M+H] ⁺
	32		388 M ⁺	76	10.3, C	445 [M+H] ⁺
	33		374 M ⁺	77	6.9, A; 9.4, C	403 [M+H] ⁺
25	34		369 M ⁺	78	7.6, A	450 [M-H] ⁻
	35		426 M ⁺	79		389 M ⁺

	36	92-94	385 M+	80		373 M+
	37	126-130	385 M+	81	10.8, A	369.2 [M+H] +
	38	136-138	385 M+	82	8.1, A	414.3 [M+H] +
	39		398 M+	83	9.1, A	384.3 [M+H] +
5	40		799 [2M+Na] +	84	7.5, A	412 [M+H] +
	41		419 [M+H] +	85	7.7, A	399.3 [M+H] +
	42		405 M+	86	7.6, A	414.2 [M+H] +
	43		377 M+	87	8.4, C	384.2 [M+H] +
	44		361 M+	88	8.0, C	370.3 [M+H] +
	45		398 [M+H] +	89	8.7, C	370.4 [M+H] +
10	46	55-60	389 M+	90	9.8, C	370.3 [M+H] +
	47		451.2 [M+Na] +	91	7.1, A	412.2 [M+H] +
				92	6.5, A	370.0 [M+H] +
	Ej.	TA* [min]	masa iónica (iones)	Ej.	TA* [min]	masa iónica [iones]
15	93	9.1, C	370.2 [M+H] +	128	7.4, B	357 [M+H] +
	94	7.8, A	386 M+	129	7.8, B	385.4 [M+H] +
	95	7.5, A	393 M+	130	7.4, B	371.4 [M+H] +
	96	6.7, A; 9.2, C	496 [M+H] +	131	8.4, A	383 [M+H] +
	97	9.0, C	437 [M+H] +	132	8.7, A	397 [M+H] +
20	98	7.1, A	455 [M+H] +	133	9.8, B	368.4 [M+H] +
	99	11.9, C	455 [M+H] +	134	8.0, A	382.3 [M+H] +
	100	7.2, C	498 [M+H] +	135		371.2 [M+H] +
	101	6.7, A	462.2 [M+H] +	136	8.4, C	371.3 [M+H] +
	102	6.7, A	462.3 [M+H] +	137	6.7, A	395.2 [M+H] +
25	103	7.3, A; 10.1, C	435 [M+H] +	138	7.0, A	409.1 [M+H] +
	104	6.9, C	435 [M+H] +	139	7.5, A	423.1 [M+H] +

5	105	6.8, A	413 [M+H] ⁺	140	8.0, A 10.8, C	383.2 [M+H] ⁺
	106	6.3, A	412 [M+H] ⁺	141	7.2, A; 7.8, C	382.3 [M+H] ⁺
	107	6.9, A; 3.4, C	385 [M+H] ⁺	142	7.3, A; 10.0 C	367.2 [M+H] ⁺
	108	7.5, A; 6.8, C	427 [M+H] ⁺	143	7.3, A; 10.0, C	367.2 [M+H] ⁺
	109	5.5, A	411 M ⁺	144	9.5, C	305.2 [M+H] ⁺
10	110	9.6, A	354 M ⁺	145	9.2, C	351.3 [M+H] ⁺
	111	9.1, B	341 [M+H] ⁺	146	8.7, A	365.4 [M+H] ⁺
	112	5.9, B	410.3 [M+H] ⁺	147	9.1, C	305.2 [M+H] ⁺
	113	9.5, B	432 M ⁺	148	4.5, C	362.3 [M+H] ⁺
	114	9.4, B	403.2 [M+H] ⁺	149	5.9, B	307 [M+H] ⁺
15	115	9.5, B	448.2 [M+H] ⁺	150	5.3, A; 5.9 C	373.2 [M+H] ⁺
	116	7.1, B	446 [M+H] ⁺	151	5.8, A; 5.8, C	359.3 [M+H] ⁺
	117	6.7, B	418 [M+H] ⁺	152	6.1, A; 8.0, C	360.3 [M+H] ⁺
	118	5.7, B	426 [M+H] ⁺	153	7.6, A; 8.0, C	407.2 [M+H] ⁺
	119	9.6, B		154	6.8, A; 7.3, C	375.2 [M+H] ⁺
20	120	9.3, B	354.3 [M+H] ⁺	155	6.3, A; 7.1, C	482.3 [M+H+H ₂ O] ⁺
	121	9.5, B	427.2 [M+H] ⁺	156	7.9, A; 8.7, C	470.6 [M+H] ⁺
	122	9.2, B	413.1 [M+H] ⁺	157	3.2, A; 3.6, C	547.3 [M+H+H ₂ O+MeCN] ⁺

5	123	7.2, B	418 [M+H] ⁺	158	7.9, A; 8.8, C	489.3 [M+H+H ₂ O+MeCN] ⁺
	124	10.6, A	446 [M+H] ⁺	159	4.8, A; 5.3, C	457.4 [M+H] ⁺
	125	6.1, A	424.2 [M+H] ⁺	160	5.4, A; 5.9, C	436.3 [M+H+H ₂ O] ⁺
	126	6.5, A	467 [M+H] ⁺	161	5.2, A; 5.8, C	480.2 [M+H+H ₂ O] ⁺
	127	9.7, B	368 [M+H] ⁺	162	7.6, A; 7.6, C	405.3 [M+H] ⁺
10				163	4.6, A; 5.9 C	451.5 [M+H] ⁺

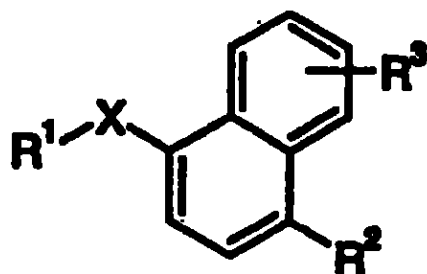
*condiciones de HPLC A: columna C18 Kingsorb de 3 micras, 30 x 4.6 milímetros, elución de gradiente del 10 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua (+ 0.1 por ciento de ácido trifluoroacético) durante 10 minutos.

condiciones de HPLC B: columna C18 Kingsorb de 3.5 micras, 50 x 4.6 milímetros, elución de gradiente del 10 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua (+ 0.1 por ciento de ácido trifluoroacético) durante 10 minutos.

condiciones de HPLC C: columna C18 Kingsorb de 3 micras, 30 x 4.6 milímetros, elución de gradiente del 10 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua (+ 0.1 por ciento de ácido trifluoroacético) durante 12 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

en donde:

X es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -P(O)(OCH₃)-, -P(O)(OH)-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -CH(OH)-, -CH=N-, -CH=CH-, -CH₂NH- ó -C(=NH)-;

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, OR⁴, ó NR⁵R⁶;

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alqueno de 2 a 8 átomos de carbono;

R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

R³ es hidrógeno, ciano, heteroarilo, heterocicloalquilo, C(O)R⁷, OR⁸ ó NR⁹R¹⁰;

R⁷ es OH, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHCH₂C(O)OH o arilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono, C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó C(O)-arilo; y

5 R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono;

con la condición de que cuando X es -C(O)- y R² y R³ son hidrógeno, o R² es H y R³ es 4-metoxilo, R¹ no es 1-naftilo ni 4-metoxi-1-naftilo;

10 en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X = -C(O)-, R¹ = naftilo, R² = -O-(CH₂)₄CH₃ y R³ = -H.

15 3. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

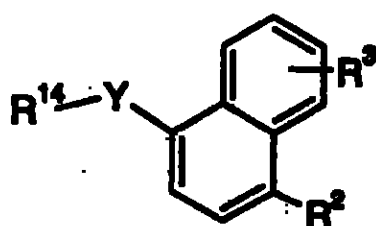
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



20

en donde R¹ es como se define en la reivindicación 1, y R¹³ es -OH, -SH, -I, -Cl, 1,8-bis(dimetilamino)-naftaleno-, -COOH, -NH₂, -H, -carbonitrilo, -O-trifluorometansulfonilo, -C(O)Cl, con un compuesto de la fórmula III:

25

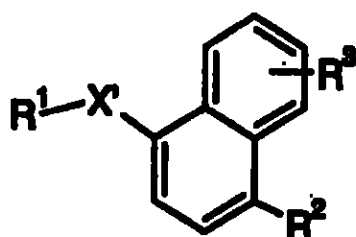


(III)

5

en donde R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, Y es $-O-$, $-S(O)_2O-$, $-P(O)(OCH_3)-$, un enlace individual, $-C(O)O-$, $-C(O)-$ ó $-B(OH)_2-$, y R^{14} es, por ejemplo, hidrógeno, $-I$, $-Cl$, obteniendo de esta manera un compuesto de la fórmula Ia:

10



(Ia)

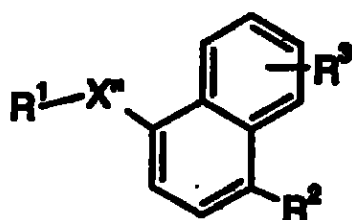
15

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y X' es $-CO-$, $-S-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-NH-$, $S(O)_2-$ (que se puede obtener mediante el proceso (a) cuando el componente de enlace en $R^1 = N$), $-S(O)_2NH-$, $-C(O)O-$, $-CH=N-$, $-CH(OH)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(=NH)-$; ó

20

(b) convertir un compuesto de la fórmula Ia en un compuesto de la fórmula Ib:

25



(Ib).

5 en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y X'' es $-SO-$, $-S(O)_2-$ (que se puede obtener mediante el proceso (b) cuando el componente de enlace en R^1 = C), $-N(CH_3)-$, $-P(O)OH-$, $-CH_2NH-$, $-CH=CH-$,

10 y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula Ia y de la fórmula Ib en forma libre o en la forma de una sal.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para utilizarse como un un farmacéutico.

15 5. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para utilizarse en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoide.

20 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

25 7. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéu-

ticamente aceptable, como un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoide.

5 8. Una combinación que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y (b) una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento y prevención de dolor crónico, osteoartritis y artritis reumatoide, teno-sinovitis y gota, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo
10 farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

 9. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoide, en un sujeto
20 que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

 10. Un método para el tratamiento de un mamífero
25 que tenga una enfermedad o condición en donde tenga un papel

o esté implicada la activación del receptor canabinoide, el cual comprende administrar al animal una combinación que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y (b) una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco para utilizarse en el tratamiento y prevención de dolor crónico, osteoartritis y artritis reumatoide, tenosinovitis y gota, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de naftaleno novedosos de la fórmula (I):



10

en donde X es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -P(O)(OCH₃)-, -P(O)(OH)-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -CH(OH)-, -CH=N-, -CH=CH-, -CH₂NH- ó -C(=NH)-; R¹ es arilo o heteroarilo; R² es hidrógeno, OR⁴,
 15 ó NR⁵R⁶; y las otras variables son como se definen en la descripción, y a su preparación. Los compuestos de la fórmula (I) son útiles como productos farmacéuticos en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en donde tenga un papel o esté implicada la activación del receptor canabinoi-
 20 de. (I).

* * * * *

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(x)
MODELO DE UTILIDAD	()	(x)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(x)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	(x)
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	(x)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Eduar Navarro

Fecha

02-05-2003