



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-30695

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE ATEROESCLEROSIS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 215/36 AGIK 31/47, A61P9/10

71. SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. 10 ABR. 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



33 030696 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83030695 00000000

Folios: 185

Fecha (AMD): 2003-04-18 17:29:19

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC: 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM
P.L.C.

Dirección: 980 Great West Road Brentford,
Middlesex TW8 9GS, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.E. ☐ Otro ☐
C.C. ☐ NIT ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: HICKEY, Delordre, Mary, Bernadette; IFE, Robert, John; LEACH, Colin, Andrew;
LIDDLE, John; PINTO, Ivan, Leo; SMITH, Stephen, Allen y STANWAY, Steven, James.

Dirección: GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW; GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire
CM19 5AW; GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY.
Nacionalidad o Domicilio: REINO UNIDO

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/11610

Fecha: Octubre 05, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/30904 A1

Fecha: Abril 18, 2002

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE ATEROESCLEROSIS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 215/36 A61K 31/17, A61P 9/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

10-10-00

(31) Número de Solicitud

0024808.8

⑨

Comprobante de Pago No. 02-88,487 y 03-15,528

Fecha: Diciembre 24, 2002 y Marzo 4, 2003

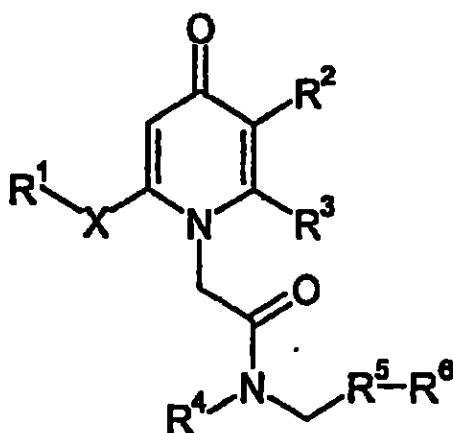
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☒ 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 del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción y Notificación del Registro de un cambio de dirección y su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JOSE ANTONIO LORDA

FIRMA:

C.C. 17.159.881 Bta. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03038675 00000000

Folios: 105

Fecha (AMD): 2003-04-10 17:29:19

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,487
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

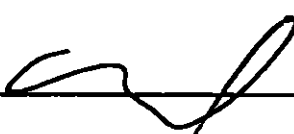
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139951	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO 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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 03036695 00000000 Folios: 105
 Fecha (AMD): 2003-04-10 17:29:19
 Trámite : 0:1 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 15,528
 FECHA : MARZO 4 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8284110	04/03/2003	345,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	\$ 22,000.00

SOM: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 77-00 Pisos 5, 7 y 10
 Correo: info@sic.gov.co
 Corrutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

Expediente No			No de Follo
Item		No de Unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA 2	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: contiene arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/11610

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D215/36 C07D215/22 C07D221/04 C07D401/12 A61K31/47
A61P9/10 C07D471/04 C07D513/04 C07D495/04 C07D213/68
C07D487/04

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 99 24420 A (SMITH STEPHEN ALLAN; IFE ROBERT JOHN (GB); PINTO IVAN LEO (GB); HI) Mayo 20, 1999 (1999-05-20) citado en la solicitud reivindicación I	1, 14-17

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Febrero 27 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/03/2002

Nombre y dirección de correo de ISA/US
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

De Jong, B

Informe sobre miembros de familia de patentes

9
6

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No. PCT/EP 01/11610

C. P 32 682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/36 C07D215/22 C07D221/04 C07D401/12 A61K31/47
A61P9/10 C07D471/04 C07D513/04 C07D495/04 C07D213/68
C07D487/04

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 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)

EPO-Internal, 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	WO 99 24420 A (SMITH STEPHEN ALLAN ; IFE ROBERT JOHN (GB); PINTO IVAN LEO (GB); HI) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application claim 1	1,14-17

☐ 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
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2002

Date of mailing of the international search report

06/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No
PCT/EP 01/11610

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924420	A	20-05-1999	AU 1157599 A	31-05-1999
			WO 9924420 A1	20-05-1999
			EP 1028955 A1	23-08-2000
			JP 2001522844 T	20-11-2001
			ZA 9810112 A	05-05-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Abril 18 de 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/30904 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 215/36, 215/22, 221/04, 401/12, A61K 31/47, A61P 9/10, C07D 471/04, 513/04, 495/04, 213/68, 487/04

Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). STANWAY, Steven, James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/11610

(74) Agente: GIDDINGS, Peter, John; SmithKline, Beecham, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1) 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) Fecha de Registro Internacional: Octubre 5 de 2001
(05.10.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(81) Estados Designados (nacionales): 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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0024808.8 Octubre 10 de 2000 (10.10.2000) GB

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

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): HICKEY, Delirdre, Mary, Bernadette [IE/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). IFE, Robert, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). LEACH, Collin, Andrew [GB/GB]; GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire CM19 5AW (GB). LIDDLE, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). PINTO, Ivan, Leo [GB/GB]; GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). SMITH, Stephen, Allen [GB/GB]; GlaxoSmithKline Gunnels Wood

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE ATEROESCLEROSIS

(57) Resumen: Los compuestos de fórmula (I): son inhibidores de la enzima Lp-PLA₂ y son de uso en terapia, en particular para tratar aterosclerosis.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/30904 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 215/36,
215/22, 221/04, 401/12, A61K 31/47, A61P 9/10, C07D
471/04, 513/04, 495/04, 213/68, 487/04

(GB). STANWAY, Steven, James [GB/GB]; Glaxo-
SmithKline, New Frontiers Science Park South, Third
Avenue, Harlow Essex, CM19 5AW (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP01/11610

(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; SmithKline Beecham,
Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great
West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 5 October 2001 (05.10.2001)

(25) Filing 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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0024808.8 10 October 2000 (10.10.2000) GB

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New
Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BI, 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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HICKEY, Deirdre,
Mary, Bernadette [IE/GB]; GlaxoSmithKline, New
Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow
Essex, CM19 5AW (GB). IFE, Robert, John [GB/GB];
GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex, CM19 5AW (GB). LEACH,
Colla, Andrew [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire CM19 5AW (GB).
LIDDLE, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
PINTO, Ivan, Lea [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
SMITH, Stephen, Allen [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

*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.*

(54) Title: PYRIDINONE DERIVATIVES FOR TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

(57) Abstract: Compounds of formula (I): are inhibitors of the enzyme Lp-PLA₂ and are of use in therapy, in particular for treating atherosclerosis.

WO 02/30904 A1

AG
11

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente TC/P32682	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/11610	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05/10/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10/10/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D215/36		
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 05/04/2002	Fecha de terminación de este reporte 26.08.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 – 3016	Funcionario autorizado De Jong, B Teléfono No. +31 70 340 2833

28
12

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/11610

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-69 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-18 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/11610

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establishment of opinion respect to the novelty, level of inventiveness and industrial applicability

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicación No. 17(con respecto a la aplicación industrial).

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones No. 17 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-18
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-18
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-16, 18

17
14

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/11610

No: Reivindicaciones

- 2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

28
15

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL- HOJA SEPARADA**

Solicitud internacional No.PCT/EP01/11610

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial

La reivindicación 17 se refiere a materia objeto considerada por esta Autoridad para ser protegida mediante las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, ninguna opinión será formulada respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re Item V

Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo la aplicación Industrial, citas y explicaciones que sustentan tal declaración.

La presente solicitud se refiere a novedosas piridinonas las cuales son útiles en el tratamiento de la aterosclerosis. El documento WO 99 24420, el cual es considerado como la anterioridad más cercana, revela pirimidinonas con el mismo uso. A partir de este documento, la persona versada en la materia, enfrentada con el problema de proporcionar compuestos alternativos útiles para tratar la aterosclerosis, no vendría a los compuestos de la presente solicitud.

Por lo tanto los compuestos de la presente solicitud, su uso y su preparación son considerados como inventivos.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
Giddings, Peter J.
SMITHKLINE BEECHAM
Corporate Intellectual Property
(CN9.25.1)
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

SMITHKLINE BEECHAM
Corporate IP
Received BRENTFORD
28 AUG 2002

ATTY: <i>PH</i>	ADMIN: <i>KA</i>
IPM: N/A	ON
ATTY CHECKED/FILE	UPDATED ON:

PCT

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

Date of mailing
(day/month/year) 26.08.2002

Applicant's or agent's file reference
TC/P32682

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/11610

International filing date (day/month/year)
05/10/2001

Priority date (day/month/year)
10/10/2000

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

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.

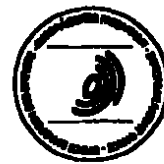
Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 661 epo nl
Fax +31 70 340 - 3016

Authorized officer

Cardenas, C

Tel. +31 70 340-3370



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference TC/P32682		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/11610	International filing date (day/month/year) 05/10/2001	Priority date (day/month/year) 10/10/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D215/36			
Applicant SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.			
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 5 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 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 05/04/2002		Date of completion of this report 26.08.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer De Jong, B Telephone No. +31 70 340 2833 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/11610

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:

1-69 as originally filed

Claims, No.:

1-18 as originally filed

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)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/11610

(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. 17 (with respect to industrial application).

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 17 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 1-18
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-18
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-18, 18

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/11610

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/11610

24
21

Re Item III

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and
Industrial applicability**

Claim 17 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

The present application relates to novel pyridinones which are useful in the treatment of atherosclerosis. The document WO 99 24420, which is considered as the closest prior art, discloses pyrimidinones with the same use. Starting from this document, the skilled man, faced with the problem to provide alternative compounds useful for treating atherosclerosis, would not come to the compounds of the present application. Therefore the compounds of the present applications, their use and their preparation are considered as inventive.

9

28
22

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

**NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO**

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

GIDDINGS, Peter, John
Smithkline Beecham
Corporate Intellectual Property
(CN9.25.1)
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
25 de Octubre de 2002 (25.10.02)

Archivo de referencia del solicitante o agente
TC/P32682

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP01/11610

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
05 de Octubre de 2001 (05.10.01)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.
New Horizons Court
Brentford
Middlesex TW8 9EP
Reino Unido

País de Nacionalidad
GB

País de Residencia
GB

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

País de Nacionalidad
GB

País de Residencia
GB

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIP
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 740.14.35

Funcionario autorizado
Dorothee MÜLHAUSEN (Fax: 338 89 75)

Teléfono No.: (41-22) 338.83.38

26

23

GlaxoSmithKline
 Received
 - 6 NOV 2002

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

ATTY: RA/SO

NOTIFICATION OF THE RECORDING
 OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
 Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GIDDINGS, Peter, John
 SmithKline Beecham
 Corporate Intellectual Property
 (CN9.25.1)
 980 Great West Road
 Brentford
 Middlesex TW8 9GS
 United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 25 October 2002 (25.10.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference TC/P32682	
International application No. PCT/EP01/11610	International filing date (day/month/year) 05 October 2001 (05.10.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. New Horizons Court Brentford Middlesex TW8 9EP United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

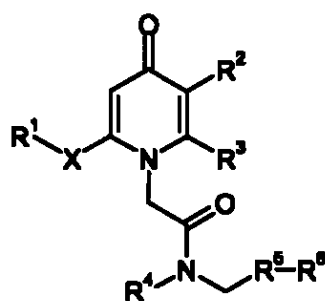
4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer <i>Dorothee Mülhausen</i> Dorothee MÜLHAUSEN (Fax : 338 89 75)
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE ATEROESCLEROSIS**RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 Los compuestos de fórmula (I):



10 son inhibidores de la enzima Lp-PLA₂ y son de uso en terapia, en particular para tratar aterosclerosis.

15

20

25

30

DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE ATEROESCLEROSIS

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de pirimidinona nuevos, a procesos para su preparación, a intermedios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, en particular en el tratamiento de aterosclerosis.

El documento WO 95/00649 (SmithKline Beecham plc) describe la enzima de fosfolipasa A₂, fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas (Lp-PLA₂), su secuencia, aislamiento y purificación, aislada de ácidos nucleicos que codifican la enzima, y células hospedantes recombinantes transformadas con DNA que codifica la enzima. Los usos terapéuticos sugeridos para los inhibidores de la enzima incluyen aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por perfusión e inflamación aguda y crónica. Una publicación posterior del mismo grupo describe además esta enzima (Tew D *et al*, *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996;16;591-9) en la que se denomina como LDL-PLA₂. Una publicación posterior de patente (documento WO 95/09921, Icos Corporation) y una publicación relacionada en *Nature* (Tjoelker *et al*, vol 374, 6 abril 1995, 549) describen la enzima PAF-AH que tiene esencialmente la misma secuencia que la Lp-PLA₂ y sugieren que puede tener potencial como una proteína terapéutica para regular los fenómenos inflamatorios patológicos.

Se ha demostrado que la Lp-PLA₂ es responsable de la conversión de fosfatidilcolina en lisofosfatidilcolina, durante la conversión de lipoproteína de baja densidad (LDL) a su forma oxidada. Se sabe que la enzima hidroliza el éster sn-2 de la fosfatidilcolina oxidada para dar lisofosfatidilcolina y un ácido graso modificado de forma oxidativa. Ambos productos de la acción de la Lp-PLA₂ son biológicamente activos con la lisofosfatidilcolina, teniendo en particular varias actividades pro-aterógenas adscritas a ella, incluyendo quimiotaxis monocítica e inducción de disfunción endotelial, las cuales ambas facilitan la acumulación de macrófagos derivados de monocitos en la pared arterial. Por lo tanto, sería de esperar que la inhibición de la enzima Lp-PLA₂ detuviese la formación de estas lesiones enriquecidas de macrófagos (por inhibición de la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados) y ser así útil en el tratamiento de la aterosclerosis.

Un estudio recientemente publicado (WOSCOPS – Packard *et al*, *N. Engl. J. Med.* 343 (2000) 1148-1155) ha demostrado que el nivel de la enzima Lp-PLA₂ es un factor de riesgo independiente en arteriopatía coronaria.

También se afirma que el contenido creciente de lisofosfatidilcolina de la LDL modificada de forma oxidativa es responsable de la disfunción endotelial observada en pacientes con aterosclerosis. Por lo tanto, los inhibidores de Lp-PLA₂ podrían ser beneficiosos en el tratamiento de este fenómeno. Un inhibidor de Lp-PLA₂ también podría encontrar utilidad en otros estados de enfermedad que

exhiben disfunción endotelial, incluyendo diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

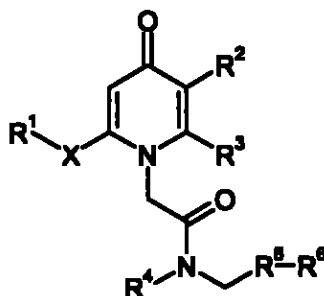
Además, los inhibidores de Lp-PLA₂ también pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos de células expresan Lp-PLA₂. Ejemplos de tales trastornos incluyen soriasis.

Además, los inhibidores de Lp-PLA₂ también pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique la oxidación de lípidos en conjunción con actividad de Lp-PLA₂ para producir los dos productos perjudiciales, lisófosfatidilcolina y ácidos grasos modificados de forma oxidativa. Tales estados incluyen los estados anteriormente mencionados de aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, apoplejía, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión e inflamación aguda y crónica.

Las solicitudes de patentes WO 96/12963, WO 96/13484, WO96/19451, WO 97/02242, WO97/217675, WO 97/217676, WO 96/41098, y WO 97/41099 (SmithKline Beecham plc) describen *entre otras* diversas series de compuestos 4-tionil/sulfinil/sulfonil-azetidinonas que son inhibidoras de la enzima Lp-PLA₂. Estos son inhibidores acilantes, irreversibles (Tew *et al*, Biochemistry, 37, 10087, 1998).

Se ha identificado ahora una clase adicional de compuestos que son inhibidores no acilantes de la enzima Lp-PLA₂. De este modo, los documentos WO 99/24420, WO 00/10980, WO 00/66566, WO 00/66567 y WO 00/68208 (SmithKline Beecham plc) describen una clase de compuestos de pirimidona. Se ha encontrado ahora que el anillo de pirimidona puede ser sustituido por un anillo de piridona, para dar compuestos que tienen buena actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂.

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

R¹ es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C₍₁₋₆₎, alcoxi C₍₁₋₆₎, alquiltio C₍₁₋₆₎, hidroxilo,

halógeno, CN, y mono a perfluoroalquilo C₍₁₋₄₎, mono a perfluoro-alcoxiC₍₁₋₄₎arilo, y arilalquilo C₍₁₋₄₎;

R² es halógeno, alquilo C₍₁₋₃₎, alcoxi C₍₁₋₃₎, hidroxialquilo C₍₁₋₃₎, alquiltio C₍₁₋₃₎, alquilsulfinilo C₍₁₋₃₎, aminoalquilo C₍₁₋₃₎, mono- o di-alquilC₍₁₋₃₎aminoalquiloC₍₁₋₃₎,
5 alquilC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alcoxiC₍₁₋₃₎alquilC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquilC₍₁₋₃₎sulfonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquilC₍₁₋₃₎carboxi, alquilC₍₁₋₃₎carboxialquiloC₍₁₋₃₎, y

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₍₁₋₃₎, o hidroxialquilo C₍₁₋₃₎; o

R² y R³ junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo carbocíclico condensado de 5- o 6-miembros; o

10 R² y R³ junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo benzo o heteroarílico condensado, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎, ciano, alcoxiC₍₁₋₃₎-alquiloC₍₁₋₃₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, o alquilC₍₁₋₄₎tio, o mono a perfluoroalquilo C₍₁₋₄₎;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₍₁₋₆₎ que puede estar sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3
15 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, OR⁷, COR⁷, carboxi, COOR⁷, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁷COR⁸, mono- o di-(hidroxialquilC₍₁₋₆₎)amino y N-hidroxialquilC₍₁₋₆₎-N-alquilC₍₁₋₆₎amino; o

R⁴ es Het-alquiloC₍₀₋₄₎ en el que Het es un anillo heterocíclico de 5- a 7-miembros que comprende N y opcionalmente O ó S, y en el que N puede estar sustituido con COR⁷, COOR⁷,
20 CONR⁹R¹⁰, o alquilo C₍₁₋₆₎ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, OR⁷, COR⁷, carboxi, COOR⁷, CONR⁹R¹⁰ o NR⁹R¹⁰, por ejemplo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo;

R⁵ es un arilo o un anillo heteroarílico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C₍₁₋₆₎, alcoxi C₍₁₋₆₎, alquilC₍₁₋₆₎tio,
25 arilalcoxiC₍₁₋₆₎, hidroxil, halógeno, CN, COR⁷, carboxi, COOR⁷, NR⁷COR⁸, CONR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁷SO₂R⁸, NR⁹R¹⁰, mono a perfluoroalquilo C₍₁₋₄₎ y mono a perfluoroalcoxi C₍₁₋₄₎;

R⁶ es un arilo o un anillo heteroarílico que está además opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C₍₁₋₆₎, alcoxi C₍₁₋₆₎,
30 alquilC₍₁₋₆₎tio, alquilC₍₁₋₆₎sulfinilo, arilalcoxiC₍₁₋₆₎, hidroxil, halógeno, CN, COR⁷, carboxi, COOR⁷, CONR⁹R¹⁰, NR⁷COR⁸, SO₂NR⁹R¹⁰, NR⁷SO₂R⁸, NR⁹R¹⁰, mono a perfluoroalquilo C₍₁₋₄₎ y mono a perfluoro-alcoxiC₍₁₋₄₎, o alquilo C₍₅₋₁₀₎;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo C₍₁₋₁₂₎, por ejemplo alquilo C₍₁₋₄₎ (v.g. metilo o etilo);

35 R⁹ y R¹⁰ que pueden ser iguales o diferentes se seleccionan cada uno de hidrógeno, o alquilo C₍₁₋₁₂₎, o R⁹ y R¹⁰ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5- a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

seleccionados de hidroxilo, oxo, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilC₍₁₋₄₎carboxi, arilo, v.g. fenilo, o aralquilo, v.g. bencilo, por ejemplo, morfolina o piperazina; y

X es un grupo alquilenos C₍₂₋₄₎ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo y etilo), CH=CH, (CH₂)_nS o (CH₂)_nO en las que n es 1, 2 ó 3.

5

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, en la que:

R² y R³ junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo benzo o heteroaril condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4
10 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎, ciano, alcoxi C₍₁₋₄₎ o alquilC₍₁₋₄₎tio, o mono a perfluoroalquilo C₍₁₋₄₎.

Los ejemplos representativos de R¹ cuando es un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Preferiblemente, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₍₁₋₆₎, trifluorometilo,
15 alcoxi C₍₁₋₆₎, preferiblemente, de 1 a 3 fluoro, más preferiblemente, 2,3-difluoro.

Ejemplos representativos de R² incluyen metilo, etilo, y trifluoroetilo cuando R³ es hidrógeno. Ejemplos representativos de R³ incluyen metilo cuando R² es metilo.

20 Ejemplos adicionales representativos de R² y R³ incluyen cuando R² y R³, junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo condensado carbocíclico de 5-miembros (ciclopentenilo), o un anillo benzo, pirido, pirazolo o tieno condensado.

Ejemplos adicionales representativos de R² y R³ incluyen cuando R² y R³, junto con los átomos de
25 carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo pirazolocondensado sustituido en el átomo de N con alquilo C₍₁₋₃₎, o metoximetilo; y cuando R² y R³, junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo tiazolilo, tieno o pirido, sustituido con metilo.

30 Preferiblemente, R² y R³ junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo condensado carbocíclico de 5-miembros (ciclopentenilo), o un anillo benzo, pirido, tieno o pirazolo condensado.

Preferiblemente, R² y R³, junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están
35 unidos, forman un anillo tiazolilo condensado, sustituido con metilo.

Ejemplos adicionales representativos de R⁴ incluyen piperidin-4-ilo sustituido en la posición 1 con metilo, isopropilo, 1-(2-metoxietilo), 1-(2-hidroxietilo), t-butoxicarbonilo o etoxicarbonilmetilo;

etilo sustituido en la posición 2 con aminoetilo; 1-etilpiperidinilmetilo; piperidin-4-ilo; 3-dietilaminopropilo; 4-pirrolidin-1-ilbutilo y 1-etilpirrolidin-3-ilo.

Preferiblemente, R^4 es 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo.

5

Ejemplos representativos de R^5 incluyen fenilo y piridilo. Preferiblemente, R^5 es fenilo.

Ejemplos representativos de R^6 incluyen fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4 y hexilo. Preferiblemente, R^6 es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4.

10

Ejemplos adicionales representativos de R^6 incluyen fenilo sustituido con 1 o más alquilo $C_{(1-3)}$. Preferiblemente, R^6 es fenilo sustituido con etilo en la posición 4.

Preferiblemente, R^5 y R^6 juntos forman un sustituyente 4-(fenil)fenilo o 2-(fenil)piridinilo en el que el anillo fenílico alejado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4.

15

Preferiblemente, X es alquileo $C_{(2-4)}$, más preferiblemente alquileo $C_{(2-3)}$, lo más preferiblemente, $(CH_2)_2$ o CH_2S .

20

Se apreciará que, dentro de los compuestos de fórmula (I), hay un subgrupo de compuestos (grupo A) en el que:

R^1 es fenilo sustituido con 2,3 difluoro;

R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo condensado carbocíclico de 5-miembros (ciclopentenilo), o un anillo benzo o pirido condensado;

25

R^4 es 2-(dietilamino)etilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo;

R^5 es fenilo;

30

R^6 es fenilo sustituido con etilo o trifluorometilo en la posición 4; y

X es $(CH_2)_2$.

Se apreciará que, dentro de los compuestos de fórmula (I), hay un subgrupo adicional de compuestos (grupo B) en el que:

35

R^1 es fenilo sustituido con 2,3 difluoro;

R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo tiazolilo condensado, sustituido con metilo, o un anillo benzo o pirido condensado;

R⁴ es 2-(dietilamino)etilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo;

R⁵ es fenilo;

R⁶ es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4; y

5 X es (CH₂)₂.

Se apreciará que, dentro de los compuestos de fórmula (I), hay un subgrupo adicional de compuestos (grupo C) en el que:

R¹ es fenilo sustituido con 2,3 difluoro;

10 R² y R³, junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo benzo o pirido condensado;

R⁴ es 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo;

R⁵ y R⁶ juntos forman un sustituyente 4-(fenil)fenilo en el que el anillo fenílico alejado está sustituido con trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4; y

15 X es (CH₂)₂.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden comprender uno o más centros quirales de forma que se pueden formar estereoisómeros. La presente invención cubre todos esos estereoisómeros, incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros individuales, y sus mezclas.

20

Se apreciará que, en algunos casos, los compuestos de la presente invención pueden incluir una función básica, tal como un grupo amino, como sustituyente. Tales funciones básicas se pueden usar para formar sales de adición de ácidos, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley, y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Tales sales se pueden formar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Sus ejemplos representativos incluyen maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, estearico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, ácido taurocólico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

30

Se apreciará que, en algunos casos, los compuestos de la presente invención pueden incluir un grupo carboxi como sustituyente. Tales grupos carboxi se pueden usar para formar sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley, y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Las sales preferidas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio.

35

Cuando se usa aquí, el término "alquilo", y términos similares tales como "alcoxi", incluye todos los isómeros de cadena lineal y ramificada. Sus ejemplos representativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

- 5 Cuando se usa aquí, el término "arilo" se refiere a, excepto que se defina de otro modo, un sistema de anillo mono- o bicíclico aromático que contiene hasta 10 átomos de carbono en el sistema del anillo, por ejemplo fenilo o naftilo.

- 10 Cuando se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo mono- o bicíclico heteroaromático que comprende hasta cuatro, preferiblemente 1 ó 2, heteroátomos cada uno seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferiblemente 5 ó 6, átomos en el anillo. Un sistema de anillo heteroaromático bicíclico puede incluir un anillo carbocíclico.

- 15 Cuando se usa aquí, los términos "halógeno" y "halo" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, y fluoro, cloro, bromo y yodo, respectivamente.

Los compuestos de fórmula (I) más preferidos son:

- 20 *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
N-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular la sal bitartrato, hidrocloreuro, dihidrocloreuro o paratoluensulfonato.

- 25 Puesto que los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de fórmula (I), están destinados para uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá que cada una se proporciona en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 50% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 95% pura (el % está en una base p/p). Se pueden usar preparaciones impuras de los compuestos de fórmula (I) para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los compuestos intermedios de la presente invención es menos crítica, se comprenderá fácilmente que se prefiere la forma sustancialmente pura para los compuestos de fórmula (I). Preferiblemente, siempre que sea posible, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma cristalina.

- 35 Cuando algunos de los compuestos de esta invención se dejan cristalizar o se recrystalizan en disolventes orgánicos, el disolvente de cristalización puede estar presente en el producto cristalino. Esta invención incluye, dentro de su alcance, tales solvatos. De forma similar, algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recrystalizar en disolventes que contienen agua.

En tales casos, se puede formar agua de hidratación. Esta invención incluye, dentro de su alcance, hidratos estequiométricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir por procedimientos tales como liofilización. Además, diferentes condiciones de cristalización pueden conducir a la formación de diferentes formas polimórficas de los productos cristalinos. Esta invención incluye, dentro de su alcance, todas las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la enzima fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas (Lp-PLA₂) y, como tales, se espera que sean de uso en terapia, en particular en el tratamiento de aterosclerosis. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la producción de lisofosfatidilcolina por Lp-PLA₂ y, por lo tanto, pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que implique la disfunción endotelial, por ejemplo aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique la oxidación de lípidos en conjunción con actividad enzimática, por ejemplo además de estados tales como aterosclerosis y diabetes, otros estados tales como artritis reumatoide, apoplejía, estados inflamatorios del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, e inflamación aguda y crónica.

Otras aplicaciones incluyen cualquier trastorno que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, puesto que todos estos tipos de células expresan Lp-PLA₂. Ejemplos de tales trastornos incluyen soriasis.

En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar una estado de enfermedad asociado con la actividad de la enzima Lp-PLA₂, cuyo método implica tratar a un paciente que lo necesite con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la enzima. El estado de enfermedad puede estar asociado con la creciente implicación de monocitos, macrófagos o linfocitos; con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; con la oxidación de lípidos en conjunción con actividad la Lp-PLA₂; o con disfunción endotelial.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también de uso para tratar los estados de enfermedad anteriormente mencionados en combinación con un agente anti-hiperlipidémico, anti-aterosclerótico, anti-diabético, anti-angínico, antiinflamatorio, o anti-hipertensión, o un agente para reducir Lp(a). Ejemplos de lo anterior incluyen inhibidores de la síntesis de colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizadores de insulina, antagonistas de los canales de calcio, y fármacos antiinflamatorios tales como NSAID. Ejemplos de agentes para reducir Lp(a)

incluyen los aminofosfonatos descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham).

- Una terapia de combinación preferida será el uso de un compuesto de la presente invención y una estatina. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del colesterol e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina (también denominada como S-4522 o ZD 4522, Astra Zeneca). Los dos agentes se pueden administrar sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos diferentes, según el juicio del médico.
- 5
- 10 Otra terapia de combinación preferida será el uso de un compuesto de la presente invención y un agente antidiabético o un sensibilizador de insulina, ya que la cardiopatía isquémica es la causa principal de muertes para diabéticos. Dentro de esta clase, los compuestos preferidos para uso con un compuesto de la presente invención incluyen los activadores de gamma-PPAR, por ejemplo GI262570 (GlaxoSmithKline) y la clase de compuestos glitazónicos tales como rosiglitazona
- 15 (Avandia, GlaxoSmithKline), troglitazona y pioglitazona.

En el uso terapéutico, los compuestos de la presente invención se administran habitualmente en una composición farmacéutica estándar. Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

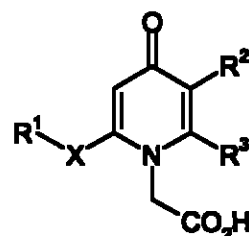
Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen aquellas que se adaptan para la administración oral o parenteral, o como un supositorio.

- 25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen aquellas que se adaptan para la administración oral o parenteral, o como un supositorio. Los compuestos de fórmula (I) que son activos cuando se dan oralmente se pueden formular como líquidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y tabletas. Una formulación líquida constará generalmente de una suspensión o disolución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo o
- 30 vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, etanol, glicerina, disolvente no acuoso, por ejemplo polietilenglicol, aceites, o agua, con un agente de suspensión, agente conservante, aromatizante o colorante. Se puede preparar una composición en forma de un comprimido usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente adecuados, usados rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón,
- 35 lactosa, sacarosa y celulosa. Se puede preparar una composición en forma de una cápsula usando procedimientos de encapsulamiento rutinarios. Por ejemplo, se pueden preparar peletes que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándares y luego se pueden llenar en una cápsula de gelatina dura; como alternativa, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o

aceites, y la dispersión o suspensión se llena entonces en una cápsula de gelatina blanda. Las composiciones parenterales típicas constan de una disolución o suspensión del compuesto de fórmula (I) en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Como alternativa, la disolución se puede liofilizar y luego reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración. Una formulación en supositorio típica comprende un compuesto de fórmula (I) que es activo cuando se administra de esta forma, con un agente aglutinante y/o lubricante tal como glicoles poliméricos, gelatinas o manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales o sintéticas de bajo punto de fusión.

Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria tal como un comprimido o cápsula. Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene preferiblemente 1 a 500 mg (y para la administración parenteral contiene preferiblemente 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I). El régimen de dosificación diaria para un paciente adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral entre 1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 500 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 25 mg, del compuesto de la fórmula (I), administrándose el compuesto 1 a 4 veces por día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto ácido de fórmula (II):



(II)

en la que X, R¹, R² y R³ son como se definen aquí anteriormente, con un compuesto amínico de fórmula (III):



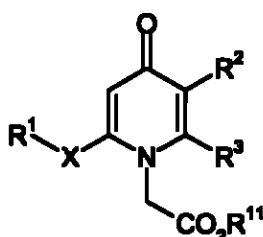
(III)

en la que R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen aquí anteriormente; en condiciones de formación de amidas.

Las condiciones adecuadas de formación de amidas son bien conocidas en la técnica e incluyen tratar el ácido de fórmula (II) con la amina de fórmula (III) en presencia de un agente de

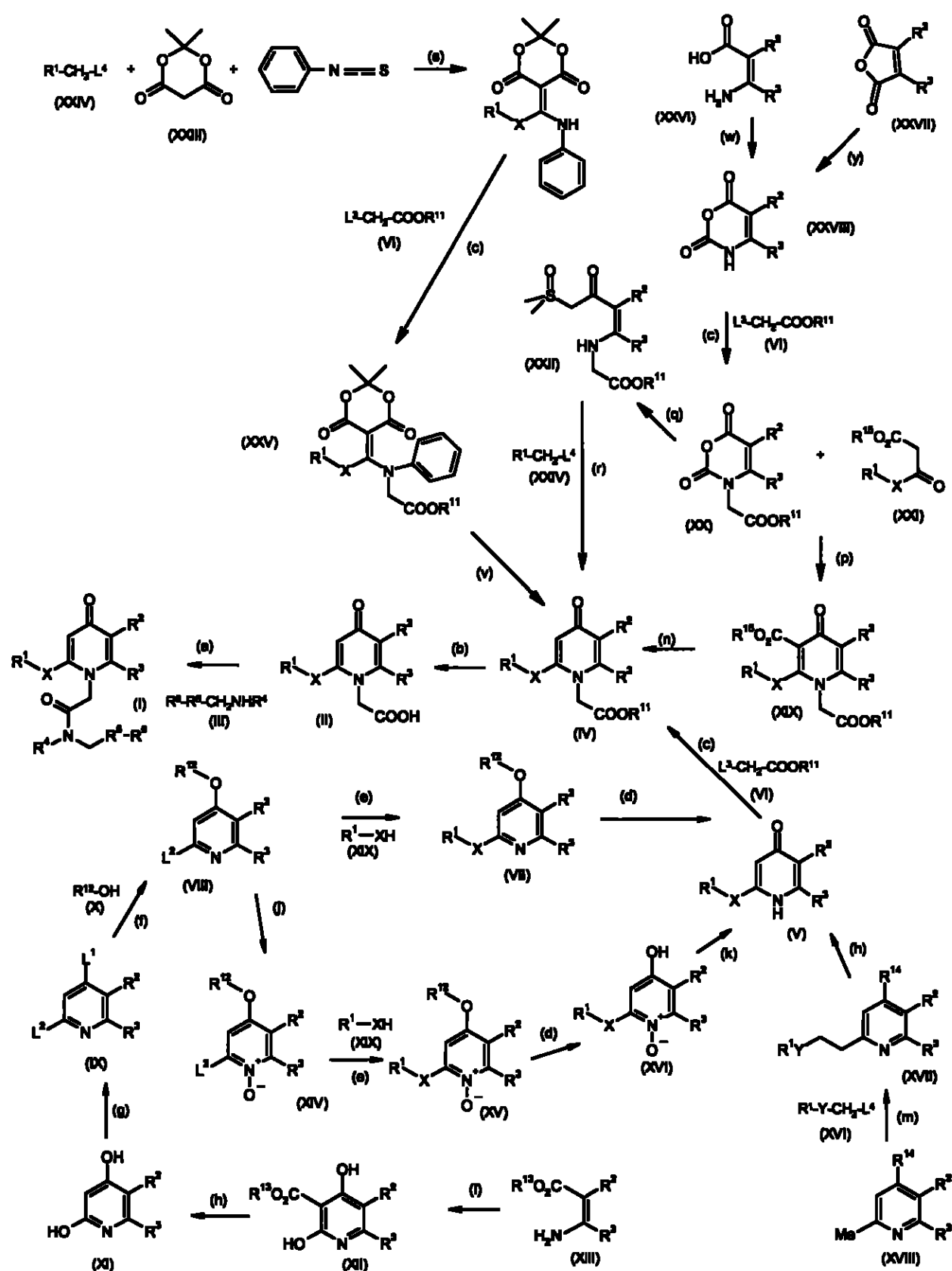
acoplamiento tal como 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (DEC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y diisopropil-etilamina, en un disolvente aprótico tal como diclorometano o dimetilformamida.

- 5 Se puede preparar fácilmente un compuesto de fórmula (II) a partir de un éster correspondiente de fórmula (IV):



(IV)

- 10 en la que X, R¹, R² y R³ son como se definen aquí anteriormente, y R¹¹ es alquilo C₍₁₋₆₎, por ejemplo etilo o t-butilo, tratando con un agente desesterificante, por ejemplo, cuando R¹¹ es t-butilo, ácido trifluoroacético; o cuando R¹¹ es etilo, hidróxido de sodio en dioxano.
- 15 La síntesis global de los compuestos de fórmula (I) se ilustra en el siguiente esquema, en el que R¹ a R¹¹ son como se definen aquí anteriormente:



Haciendo referencia al esquema, el éster (IV) se prepara habitualmente por N-1-alkilación de (V) usando (VI), en el que R^{11} es como se ha definido anteriormente, por ejemplo (VI) es bromoacetato de t-butilo o bromoacetato de etilo, en presencia de una base, por ejemplo BuLi en THF o hidruro de sodio en N-metilpirrolidinona (NMP) (etapa c).

Cuando X es CH₂S, el intermedio clave (IV) se puede sintetizar haciendo reaccionar (XX) con metiluro de dimetiloxosulfonio, generado vía el tratamiento de yoduro de trimetilsulfoxonio con hidruro de sodio a baja temperatura, para dar un iluro de azufre (XXII) (etapa q). El tratamiento posterior de (XXII) con disulfuro de carbono en presencia de diisopropilamina, seguido de R¹CH₂-L⁴, en la que L⁴ es un grupo saliente, da el intermedio (IV) (etapa r).

Como alternativa, cuando X es CH₂S, el sustituyente R¹X se puede introducir por desplazamiento de un grupo saliente L² (por ejemplo, Cl) (etapa e) bien sobre una piridina (VIII) o un N-óxido de piridina (XIV), para dar piridinas 2-sustituidas (VII) y (XV). La transformación de (VII) o (XV) en la 4-piridona (V) se logra por desprotección del 4-oxígeno (por ejemplo usando (Ph₃P)₃RhCl en etanol ac. cuando R¹² = alilo) (etapa d), seguido, para (XVI), de la eliminación del sustituyente N-óxido, usando hidrógeno en presencia de Pd/C en ácido acético (etapa k). La piridina (VIII) u N-óxido de piridina (XIV) se puede preparar por las etapas (i), (h), (g), (f), y (j), en las que:

(j) tratamiento de (VIII) con ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano;

(f) tratamiento de (IX) con R¹²OH (X), en la que R¹² es alilo, e hidruro de sodio en DMF;

(g) tratamiento de (XI) con oxiclورو de fósforo;

(h) tratamiento de (XII) con HCl ac. con calefacción;

(i) tratamiento de (XIII) con malonato de dialquilo inferior y alcóxido de sodio en alcohol (en el que R¹³ es alquilo C₍₁₋₆₎, típicamente R¹³ = Et); y

R¹-CH₂SH (XIX) se prepara típicamente a partir de tioacetato, que se forma a partir del bromuro de alquilo R¹-CH₂Br correspondiente.

Como alternativa, cuando X es CH₂S y R² y R³, junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo benzo condensado, el intermedio (IV) se puede sintetizar a partir de materiales de partida conocidos mediante las etapas (s), (c) y (v) en las que:

(s) tratamiento del ácido de Meldrum (XXIII) con hidruro de sodio a baja temperatura, seguido de reacción con fenilisotiocianato y tratamiento posterior con R¹CH₂-L⁴;

(c) como se ha explicado anteriormente;

(v) tratamiento de (XXV) con ácido trifluoroacético.

Cuando X es alquileno, es preferible usar las etapas (m) y (h) (intermedios (XVII), (XVIII)) o las etapas (n) y (p) (intermedios (XIX), (XX), (XXI)) en las que:

(h) transformación de una piridina 4-sustituida en una 4-piridona, por ejemplo, por tratamiento de (XVII), R¹⁴ = Cl, con HCl ac. y dioxano, o desprotección de R¹⁴ = OR¹², por ejemplo usando condiciones de la etapa (d).

(m) extensión de la cadena de una 2-alquilpiridina, por ejemplo, en la que X = YCH₂CH₂, por tratamiento de una 2-metilpiridina (XVIII) con R¹-Y-CH₂-L⁴ (XVI) en la que L⁴ es un grupo saliente y una base fuerte, tal como BuLi, en THF.

En la ruta alternativa, el grupo 3-éster se elimina del intermedio (XIX), R^{15} = alquilo $C_{(1-6)}$, calentando en éter difenílico, en el que R^{15} = tBu (etapa n); El intermedio (XIX) se forma a partir de la 2,6-dioxo-1,3-oxazina (XX) y el éster (XXI) por tratamiento con una base tal como NaH en DMF o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en diclorometano.

5

La síntesis de (XX) a partir de materiales de partida conocidos se puede lograr vía las etapas (w) y (c) o las etapas (y) y (c) en las que:

(w) tratamiento de (XXVII) con azidotrimetilsilano en THF;

(y) tratamiento de (XXVI) con fosgeno;

10 (c) como se describe anteriormente.

Se apreciará por los expertos en la técnica que todos los otros materiales de partida e intermedios son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos de la bibliografía, tales como los descritos en "Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations" de
15 Richard Larock (VCH, 1989), incorporado aquí como referencia.

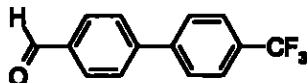
Como se apreciará por los expertos en la técnica, puede ser necesario o deseable, en cualquier etapa en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para prevenir reacciones laterales indeseadas. Los grupos protectores usados en la preparación de
20 compuestos de fórmula (I) se pueden usar de forma convencionales. Véanse, por ejemplo, los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W Green y Peter G M Wuts, segunda edición, (John Wiley and Sons, 1991), incorporado aquí como referencia, que también describe métodos para la eliminación de tales grupos.

25 La presente invención se describirá ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

30 La estructura y pureza de los intermedios y de los ejemplos se confirmó mediante ^1H -NMR y (en casi todos los casos) espectroscopia másica, incluso cuando no se indique explícitamente más abajo.

Intermedio A1 — 4-(4-Trifluorometilfenil)-benzaldehído

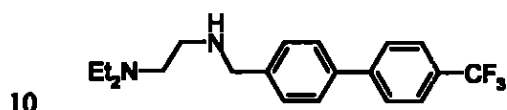


35 Se cargó un matraz de 3 bocas, de 3 L, equipado con un agitador superior, un condensador y una entrada/salida de argón, con ácido 4-trifluorometilbencenoborónico (90,0g, 0,474 mol), 4-bromobenzaldehído (83,29g, 0,450 mol) y 1,2-dimetoxietano (1,3 L), seguido de carbonato de sodio 2M acuoso (474ml) y acetato de paladio (5,32g, 0,0237 mol). La mezcla agitada se calentó a reflujo

durante 4h en argón, entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de hyflo. El filtrado se diluyó con salmuera saturada y se extrajo 3x con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de hyflo, dando un filtrado naranja claro que se evaporó hasta un sólido (aprox. 120g, bruto).

- 5 La cromatografía ultrarrápida (sílice, diclorometano al 10-50% en éter de pet., etapas del 10%) dio un sólido blanco que se disolvió en hexano (500ml) al hervir. La cristalización, finalmente en hielo, dio el compuesto del título como un sólido que se separó por filtración, se lavó con hexano enfriado en hielo y se secó, (86,33g, 77%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,77-8,03 (8H, m), 10,09 (1H, s).

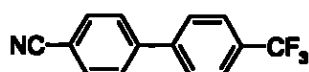
Intermedio A2 — N,N-dietyl-N'-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-etano-1,2-diamina)



Se suspendió en diclorometano (1,4 L) 4-(4-trifluorometilfenil)benzaldehído (85,43g, 0,3414 mol) (Int. A1) y tamiz molecular 4A (400g, presecado a 120°C), luego se añadió N,N-dietylendiamina (47,97ml, 0,3414 mol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 16h con agitación manual ocasional, luego se separaron los tamices moleculares por filtración y se lavaron con diclorometano.

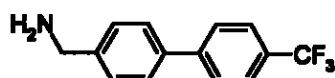
- 15 Los filtrados combinados se evaporaron hasta un sólido amarillo y se secaron a alto vacío. Este material (114,3g, 0,328 mol) en etanol (1 L) se enfrió en un baño de hielo, y se añadió borohidruro de sodio (12,41g, 0,328 mol) en argón con agitación. Se observó evolución de hidrógeno. Después de 30 min se eliminó el baño de hielo, y la disolución amarilla turbia se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16h. El disolvente se eliminó *a vacío*, se añadió agua y salmuera, y la mezcla se
20 extrajo 3x con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre carbonato de potasio y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, (112,1g, 98%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,66 (4H, s), 7,53-7,56 (2H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 3,86 (2H, s), 2,47-2,75 (9H, m), 0,96-1,10 (6H, m); MS(APCI+) encontrado (M+1)= 351, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2$ requiere 350.

25 **Intermedio A3 — 4-(4-Trifluorometilfenil)benzonitrilo**



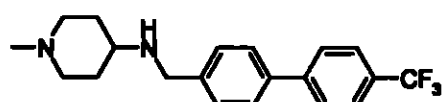
Preparado mediante el método del intermedio A1 usando ácido 4-trifluorometilbencenoborónico y 4-bromobenzonitrilo. $^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 7,99-7,94 (6H, m) 7,86 (2H, d); MS(APCI+) encontrado (M+1)=248, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NF}_3$ requiere 247.

30 **Intermedio A4 — 4-(4-Trifluorometilfenil)bencilamina, base libre y sal de hidrocioruro**



- (a) Se añadió gota a gota una disolución de intermedio A3 (75,5g, 0,306 mol) en THF anhidro (500ml) a una disolución de hidruro de litio y aluminio (460ml, disolución 1,0M en THF) a 0°C en argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h, luego se añadió cuidadosamente gota a gota agua (17ml), disolución de hidróxido de sodio acuoso al 10% (10ml) y agua (50ml) durante 8h en argón. La mezcla se agitó durante 16h, luego se filtró a través de celita y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en diclorometano (500ml) y se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido crema (66,3g, 86%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,68 (4H, s), 7,57 (2H, d), 7,42 (2H, d), 3,94 (2H, s), 1,50 (2H, s); MS(APCI+) encontrado (M-NH₂)=235, C₁₄H₁₂F₃N requiere 251.
- 10 (b) A una disolución de intermedio A3 (96,7g, 0,39 mol) en etanol absoluto (5L) y ácido clorhídrico concentrado (200ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón (30,0g, pasta en H₂O del 54%). La mezcla se agitó a 50psi de hidrógeno durante 16h. Se añadió más paladio al 10% sobre carbón (25,0g, pasta en H₂O del 54%), y la mezcla se agitó a 50psi de hidrógeno durante otras 16h. La mezcla se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó para dar la sal de hidrocloreuro del
- 15 compuesto del título como un sólido crema (102,5g, 91%). ¹H-NMR (DMSO) δ 8,61 (3H, s), 7,93 (2H, d), 7,83 (2H, d), 7,80 (2H, d), 7,65 (2H, d), 4,08 (2H, s); MS(APCI+) encontrado (M-NH₂)=235, C₁₄H₁₂F₃N requiere 251.

Intermedio A5 — N-(1-Metil-piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina



- 20 Una mezcla de sal de hidrocloreuro del intermedio A47 (6,0g, 20,9mmol), 1-metil-piperidin-4-ona (2,56ml, 20,8mmol), triacetoxiborohidruro sódico (6,20g, 29,25mmol) y ácido acético (1,3ml) en dicloroetano (50ml) se agitó a temperatura ambiente en argón durante 16h; luego se vertió en disolución 2M de hidróxido de sodio (150ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se
- 25 evaporaron. La cromatografía (sílice, diclorometano a diclorometano/amoníaco metanólico 97:3) dio el producto como un sólido crema (6,3g, 87%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,68 (4H, s), 7,57 (2H, d), 7,42 (2H, d), 3,87 (2H, s), 2,82 (2H, m), 2,52 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,90-2,02 (4H, m), 1,45-1,51 (2H, m); MS(APCI+) encontrado (M+1)=349, C₂₀H₂₃N₂F₃ requiere 348.

Los siguientes intermedios se obtuvieron como se describe en el documento WO 00/66567

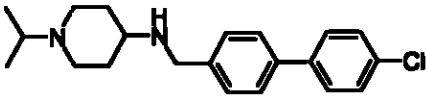
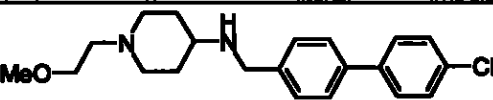
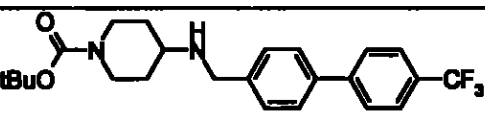
No.	Estructura	Nombre
A6		4-(4-Chlorofenil)bencilamina

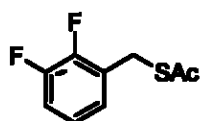
- 30 Los siguientes intermedios se obtuvieron por el método del Intermedio A1:

No.	Precursores	Nombre
A7	4-bromobenzaldehído ácido 4-metilbencenoborónico	4-(4-metilfenil)benzaldehído
A8	4-bromobenzaldehído ácido 4-etilbencenoborónico	4-(4-etilfenil)benzaldehído
A9	4-isopropilyodobenceno ácido 4-formilbencenoborónico	4-(4-isopropilfenil)benzaldehído
A10	4-bromo-o-xileno ácido 4-formilbencenoborónico	4-(3,4-dimetilfenil)benzaldehído
A11	3,4-difluoroyodobenceno ácido 4-formilbencenoborónico	4-(3,4-difluorofenil)benzaldehído

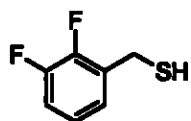
Los siguientes intermedios se obtuvieron por el método del Intermedio D3. Los precursores de amina estaban comercialmente disponibles, o se prepararon fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles mediante métodos de la bibliografía, o pequeñas modificaciones de ellos.

No.	Precursor	Estructura	Nombre
A20	Int. A1		N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A22	Int. A1		N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A23	Int. A1		(+/-)-N-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A24	Int. A1		N-(3-dietilamino-propil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A25	Int. A1		N-(1-etilpiperidin-4-ilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
A26	Int. A7		N-(2-dietilaminoetil)-4-(4-metilfenil)-bencilamina
A27	Int. A8		N-(2-dietilaminoetil)-4-(4-etilfenil)-bencilamina

A46	Int. A6		<i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A47	Int. A6		<i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-clorofenil)bencilamina
A48	Int. A4		<i>N</i> -(1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometil-fenil)bencilamina

Intermedio B1 — Éster *S*-(2,3-difluorobencilico) del ácido tioacético

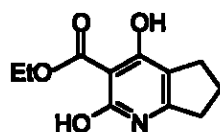
Se añadió en porciones tioacetato de potasio (13,45g, 1,2 equiv) a una disolución de bromuro de 2,3-difluorobencilo (20g, 1 equiv) en dimetilformamida (200ml) y la reacción se agitó durante 4h a temperatura ambiente. El sólido resultante se separó por filtración, y el filtrado se repartió entre éter dietílico y agua, la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, petróleo / acetato de etilo 20:1) dio el compuesto del título como un aceite amarillo (18,35g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,35 (3H, s), 4,15 (2H, d), 6,98-7,13 (3H, m).

Intermedio B2 — 2,3-Difluorobencilmercaptano.

10

Una mezcla de éster *S*-(2,3-difluorobencilico) del ácido tioacético (Intermedio B1) (18,35g, 1 equiv) y carbonato de potasio (25,11g, 2 equiv) en metanol (200ml) y agua (400ml) se agitó toda la noche antes de ser vertida en diclorometano (500ml). La fase orgánica se secó y se evaporó, y se destiló (125°C a 5,6 mBar) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (12,15g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,89 (1H, t), 3,78 (2H, d), 7,05 (3H, m).

15

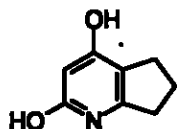
Intermedio B3 — 2,4-Dihidroxi-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-amino-1-ciclopenten-1-carboxilato de etilo (10,1g, 1 equiv), malonato de dietilo (9,9ml, 1 equiv), y etóxido de sodio (26,7ml, 1,1 equiv, disolución al 21% en peso en etanol) en etanol se calentó en una vasija sellada a 110°C durante 96h. Después de enfriar se eliminó el disolvente y el residuo se suspendió en agua. La suspensión se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (pH ~ 3) y el precipitado se recogió y se secó para dar el compuesto del título como un sólido

20

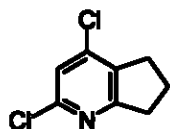
marrón claro (11,52g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 1,27 (3H, t), 2,00 (2H, qn), 2,60 (2H, t), 2,73 (2H, t), 4,30 (2H, q), 11,62 (1H, br s), 13,18 (1H, br s).

Intermedio B4 — 2,4-Dihidroxi-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina.



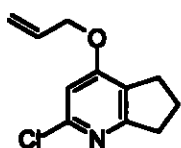
- 5 Una mezcla de 2,4-dihidroxi-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridin-3-carboxilato de etilo (Int. B3) (11,52g) y ácido clorhídrico acuoso (2M, 100ml) se calentó junta toda la noche. Después de enfriar, el disolvente se eliminó por liofilización y se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (8,02g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) 2,09 (2H, qn), 2,72 (2H, t), 2,93 (2H, t), 6,56 (1H, s); MS (APCI+) encontrado ($M+1$) = 152; $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ requiere 151.

10 **Intermedio B5 — 2,4-Dicloro-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina.**

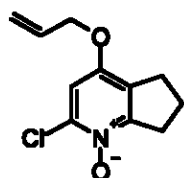


- Una mezcla de 2,4-dihidroxi-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina (Int. B4) (8,02g) y oxiclورو de fósforo (40ml) se calentó a reflujo toda la noche. El oxiclورو de fósforo en exceso se separó por evaporación y el residuo se vertió sobre hielo. El sólido marrón resultante se separó por filtración y se secó (7,36g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,17 (2H, m), 2,96 (2H, t), 3,07 (2H, t), 7,12 (1H, s); MS (APCI+) encontrado ($M+1$) = 188; $\text{C}_8\text{H}_7^{35}\text{Cl}_2\text{N}$ requiere 187.
- 15

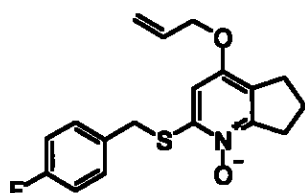
Intermedio B6 — 4-Alloxi-2-cloro-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina.



- Se añadió gota a gota alcohol alílico (4,1ml, 1,2 equiv) a una suspensión de hidruro de sodio (2,2g, 1,1 equiv, dispersión al 60% en aceite mineral) en dimetilformamida (80ml) en argón a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20min antes de añadirla, gota a gota, a una disolución de 2,4-dicloro-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina (Int. B5) (9,42g, 1 equiv) en dimetilformamida (70ml) a 0°C; la agitación se continuó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, 10:1 tolueno / acetato de etilo) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (8,99g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,11 (2H, m), 2,84 (2H, t), 2,97 (2H, t), 4,58 (2H, m), 5,30-5,46 (2H, m), 5,94-6,07 (1H, m), 6,59 (1H, s); MS (APCI+) encontrado ($M+1$) = 210; $\text{C}_{11}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}$ requiere 209.
- 20
- 25

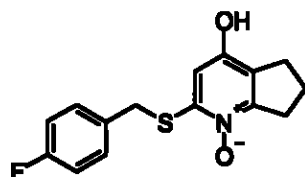
Intermedio B7 — 1-Óxido de 4-aliloxi-2-cloro-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina

Una mezcla de ácido 3-cloroperbenzoico (19,5g, 1,5 equiv) y 4-aliloxi-2-cloro-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina (Int. B6) (8,99g, 1 equiv) en diclorometano (100ml) se agitó a temperatura ambiente en
5 argón durante 4h, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, 5% metanol en diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (6,98g).
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,19 (2H, qn), 2,97 (2H, t), 3,22 (2H, t), 4,57 (2H, m), 5,30-5,45 (2H, m), 5,93-6,08 (1H, m), 6,80 (1H, s); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 226; C₁₁H₁₂³⁵ClNO₂ requiere 225.

Intermedio B8 — 1-Óxido de 4-aliloxi-2-(4-fluorobenciltio)-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina

10

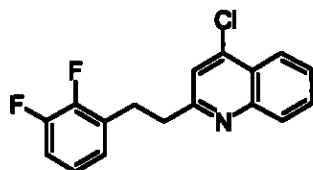
Se añadió gota a gota 4-fluorobencilmercaptano (1,59g, 1,2 equiv) a una suspensión de hidruro de sodio (0,372g, 1,0 equiv, dispersión al 60% en aceite mineral) en dimetilformamida (30ml) en argón a 0°C. La reacción se agitó durante 20min antes de añadirla, gota a gota, a una disolución de 1-óxido de 4-aliloxi-2-cloro-6,7-dihidro-5*H*-[1]piridina (Int. B7) (2,1g, 1 equiv) en dimetilformamida
15 (20ml) a 0°C, la agitación se continuó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, metanol al 3% en diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,65g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,16 (2H, qn), 2,91 (2H, m), 3,18 (2H, t), 4,14 (2H, s), 4,43 (2H, m), 5,28 (2H, m), 5,84-5,97 (1H, m), 6,37 (1H, s), 7,00 (2H, m), 7,39 (2H, m); MS
20 (APCI+) encontrado (M+1) = 332; C₁₈H₁₈FNO₂S requiere 331.

Intermedio B9 — 2-(4-Fluorobenciltio)-1-oxi-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridin-4-ol

Se calentó a reflujo toda la noche una mezcla de 1-óxido de 4-aliloxi-2-(4-fluorobenciltio)-6,7-dihidro-5 *H*-[1]piridina (Int. B8) (2,65g), cloruro de trifenilfosfinarodio (I) (0,740g, 10% en moles) y
25 1,4-diazobis[2,2]octano (0,27g, 30% en moles) en etanol (90ml) y agua (10ml). El disolvente se eliminó y el residuo se cromatografió (sílice, metanol al 4% en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (1,75g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 2,07 (2H, m), 2,80

(2H, t), 2,91 (2H, t), 4,14 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,47 (2H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 292; C₁₅H₁₄FNO₂S requiere 291.

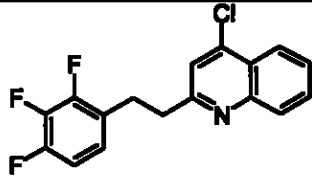
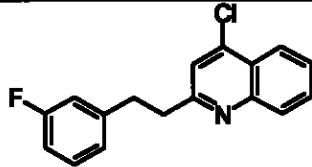
Intermedio B10 — 4-Cloro-2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)quinolina

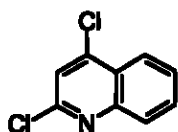


- 5 Se añadió gota a gota butil-litio (4,76ml, 2,5M en hexanos, 1 equiv) a una disolución de 4-cloroquinolina (2,4ml, 1 equiv) en tetrahidrofurano (30ml) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 15min. Se añadió gota a gota bromuro de 2,3-difluorobencilo (1,82ml, 1,2 equiv) y se continuó la agitación durante 1h. Después de calentar a temperatura ambiente, la disolución se diluyó con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, petróleo / acetato de etilo 10:1) dio el compuesto del título como un sólido blanco (3,16g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,23 (4H, m), 6,89-6,99 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,59 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,04 (1H, d), 8,15 (1H, d); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 304; C₁₇H₁₂³⁵ClF₂N requiere 303.
- 10

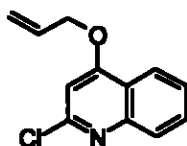
Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B10

No.	Precursor	Estructura	Nombre
B11	Bromuro de 4-fluorobencilo		4-Cloro-2-(2-(4-fluorofenil)etil)-quinolina
B12	Bromuro de 3,4-difluorobencilo		4-Cloro-2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)quinolina
B13	Bromuro de 2,4-difluorobencilo		4-Cloro-2-(2-(2,4-difluorofenil)etil)quinolina
B14	Bromuro de 2-fluorobencilo		4-Cloro-2-(2-(2-fluorofenil)etil)quinolina
B15	Bromuro de 3-clorobencilo		4-Cloro-2-(2-(3-clorofenil)etil)quinolina

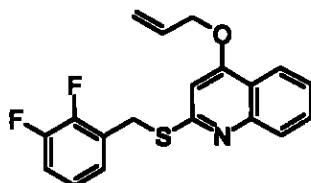
B16	Bromuro de 2,3,4-trifluoro-bencilo		4-Cloro-2-(2-(2,3,4-trifluoro-fenil)etil)quinolina
B17	Bromuro de 3-fluorobencilo		4-Cloro-2-(2-(3-fluorofenil)-etil)quinolina

Intermedio B20 — 2,4-Dicloroquinolina

- Una mezcla de 2,4-dihidroxiquinolina (14g) y oxiclورو de fósforo (40ml) se calentó a reflujo toda la noche. El oxiclورو de fósforo en exceso se separó por evaporación y el residuo se vertió sobre hielo. El sólido resultante se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (13,86g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,82 (1H, m), 7,96 (2H, m), 8,03 (1H, d), 8,21 (1H, dd); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 198; C₉H₅³⁵Cl₂N requiere 197.

Intermedio B21 — 4-Aliloxi-2-cloroquinolina

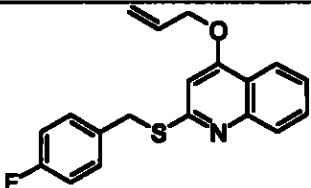
- Se añadió gota a gota alcohol alílico (7,1ml, 1,2 equiv) a una suspensión de hidruro de sodio (3,83g, 1,1 equiv, dispersión al 60% en aceite mineral) en dimetilformamida (120ml) en argón a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20min antes de añadirla, gota a gota, a una disolución de 2,4-dicloroquinolina (Int. B20) (17,26g, 1 equiv) en dimetilformamida (80ml) a 0°C; la agitación se continuó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (silice, tolueno) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (13,56g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,77 (2H, m), 5,30-5,57 (2H, m), 6,08-6,20 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,52 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,92 (1H, d), 8,17 (1H, dd); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 220; C₁₂H₁₀³⁵ClNO requiere 219.

Intermedio B22 — 4-Aliloxi-2-(2,3-difluorobenciltio)quinolina

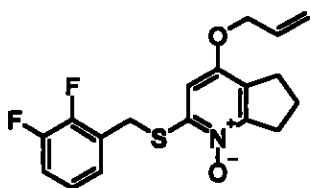
57
48

Se añadió gota a gota 2,3-difluorobencilmercaptano (Int. B2) (2g, 1,1 equiv) a una suspensión de hidruro de sodio (0,477g, 1,05 equiv, dispersión al 60% en aceite mineral) en dimetilformamida (50ml) en argón a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20min, antes de añadirla, gota a gota, a una disolución de 4-aliloxi-2-cloroquinolina (Int. B21) (2,49g, 1 equiv) en dimetilformamida (30ml) a 0°C; y la agitación se continuó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, petróleo / tolueno 2:1) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,26g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,68 (4H, m), 5,34-5,53 (2H, m), 6,06-6,17 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,96 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,65 (1H, dt), 7,90 (1H, dd), 8,11 (1H, dd); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 344; C₁₉H₁₅F₂NOS requiere 343.

El siguiente intermedio se preparó por el método se preparó por el método del intermedio B22:

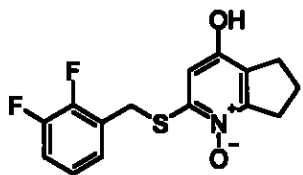
No.	Precursores	Estructura	Nombre
B23	Int. B21, 4-Fluorobencil- mercaptano		4-Aliloxi-2-(4-fluorobenciltio)quinolina

Intermedio B24 — 1-Óxido de 4-aliloxi-2-(2,3-difluorobenciltio)-6,7-dihidro-5 H-[1]piridina



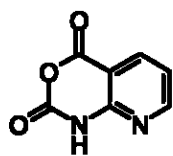
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio B7 y 2,3-difluorobenciltiol por el método del Intermedio B8.

Intermedio B25 — 2-(2,3-Difluorobenciltio)-1-oxi-6,7-dihidro-5 H-[1]pirindin-4-ol



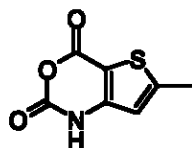
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio B24 por el método del Intermedio B9.

Intermedio B26 — Anhídrido 3-azaisatoico



A una disolución en agitación de anhídrido 2,3-piridindicarboxílico (100g, 1 equiv) en tetrahydrofurano anhidro (1L) se añadió gota a gota, en argón a 38-46°C durante 1,25h, azidotrimetilsilano (97,9 ml, 1,1 equiv). La temperatura se mantuvo a 45-50°C durante otras 2h, luego la mezcla se puso a reflujo durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió etanol
 5 (43 ml, 1,1 equiv) gota a gota. Al agitar durante 16h se obtuvo un sólido blanquecino que se filtró, se lavó y se secó, para dar el compuesto del título (90,7g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 7,25-7,35 (1H, m), 8,30-8,35 (1H, dd), 8,65-8,7 (1H, dd), 11,3 (1H, br s)

Intermedio B30 — 6-Metil-1*H*-tien[3,2-*d*][1,3]oxazin-2,4-diona

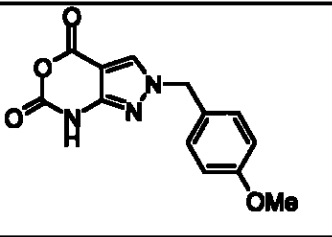
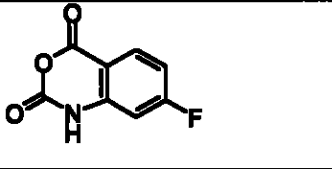


- 10 Se calentó 3-amino-5-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (2,0g, 11,7 mmol) e hidróxido de sodio (0,89g, 22,2 mmol) en dioxano/agua 1:1 (40ml), a reflujo durante 18h; luego el disolvente se eliminó a vacío. El sólido bruto se disolvió en agua (30ml), y se añadió fosgeno (15ml, disolución al 20% en tolueno, 30 mmol) durante 10min con agitación. Después de otros 30min, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (0,44g). ¹H-NMR (CDCl₃)
 15 δ 2,5 (3H, s), 6,7 (1H, s), 12,5 (1H, s); MS (APCI+) encontrado (M+H-CO₂) = 140.

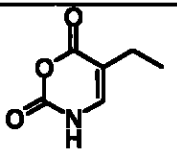
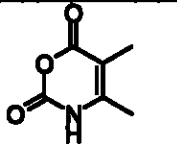
Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Intermedio B30:

No.	Estructura	Nombre
B31		1 <i>H</i> -tien[3,2- <i>d</i>][1,3]oxazin-2,4-diona
B32		1 <i>H</i> -tieno[2,3- <i>d</i>][1,3]oxazin-2,4-diona
B33		1 <i>H</i> -tieno[3,4- <i>d</i>][1,3]oxazin-2,4-diona
B34		2-metiltiazolo[4,5- <i>d</i>][1,3]oxazin-5,7-diona
B35		2-metil-2,7-dihidropirazolo[3,4- <i>d</i>][1,3]oxazin-4,6-diona

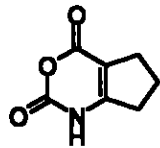
53
50

B36		2-(4-metoxibencil)-2,7-dihidropirazolo[3,4-d][1,3]oxazin-4,6-diona
B37		Anhídrido 4-fluoroisatoico

Los siguientes intermedios se prepararon por el método de Washburne y Park, Tet. Lett. 243 (1976):

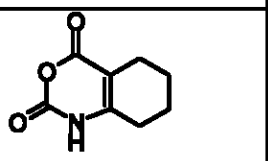
No.	Estructura	Nombre
B40		5-etil-3H-[1,3]oxazin-2,6-diona
B41		4,5-dimetil-3H-[1,3]oxazin-2,6-diona

Intermedio B45 — 1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]oxazin-2-4-diona

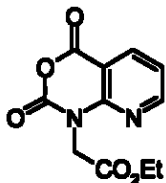


Se añadió gota a gota tetrametilsililazida (1,28ml, 1 equiv) a una disolución de anhídrido 1-
5 ciclopenten-1,2-dicarboxílico (1,33g, 1 equiv) en diclorometano (20ml) y la mezcla se calentó a 35°C. Después de aprox.. 4h se detuvo la evolución de gas. Se añadió etanol (1 equiv), y la agitación se continuó durante 10min, luego el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trituro con éter para obtener el compuesto del título (0,74g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 2,00 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,68 (2H, m), 11,8 (1H, br s); MS (APCI-) encontrado (M-1) = 152; C₇H₇NO₃ requiere 153.

10 El siguiente intermedio se preparó por el método del Int. B45

No.	Estructura	Nombre
B46		5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2-4-diona

Intermedio B50 — (2,4-Dioxo-4H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo



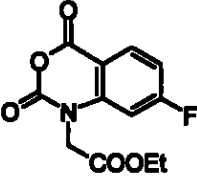
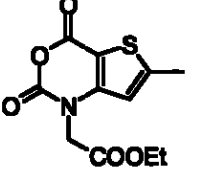
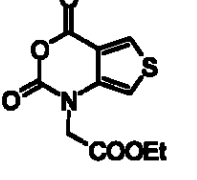
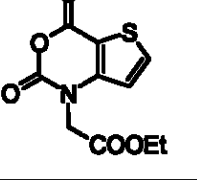
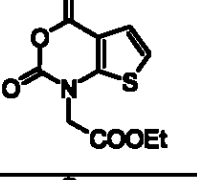
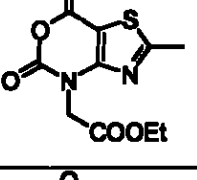
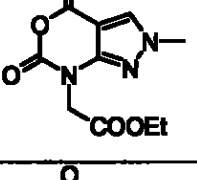
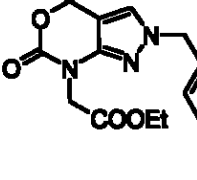
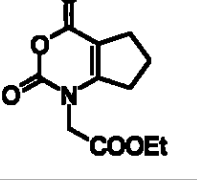
Una mezcla 2:1 de anhídrido 3- y 6-azaisatoico (3,55g, 21,6 mmol) (*Synthesis* 1982, 11, 972) se
añadió en porciones a una suspensión de hidruro de sodio (0,95g, 60% en aceite, 23,8 mmol) en
5 DMF (40ml). Después de agitar durante 1h, se añadió bromoacetato de etilo (2,64ml, 23,8 mmol).
La mezcla de reacción se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se
añadió hielo/agua al residuo y se agitó durante 1h. El sólido rosa resultante se recogió por filtración,
se lavó con agua y se secó a vacío a 40°C. El producto fue una mezcla 4:1 de [2,3-d] y los isómeros
[3,2-d]. Datos de ¹H-NMR del compuesto del título. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 1,21 (3H, t), 4,18 (2H,
10 q), 4,92 (2H, s), 7,45 (1H, dd), 8,47 (1H, dd), 8,77 (1H, dd); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 251;
C₁₁H₁₀N₂O₃ requiere 250.

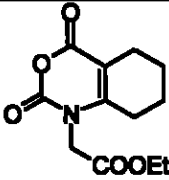
El compuesto del título también se pudo haber preparado mediante el siguiente método:

A una mezcla agitada de anhídrido 3-azaisatoico (Int. B26) (84,36g, 1 equiv) y N,N-
diisopropiletilamina (94 ml, 1,05 equiv) en N-metilpirrolidona (420 ml) se añadió, gota a gota en
15 argón a 45-50°C, bromoacetato de etilo (57 ml, 1 equiv). Después de 16h a 50°C la mezcla se enfrió
(baño de hielo) y se añadió agua (560 ml) con agitación vigorosa. El sólido que precipitó se filtró, se
lavó con agua y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se separó
un sólido insoluble por filtración y se desechó, y la capa de acetato de etilo se lavó nuevamente con
bicarbonato de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró con una mezcla
20 1:1 de éter / petróleo ligero, se filtró, se lavó y se secó para dar el compuesto del título como un
sólido blanquecino, dando (56,0g).

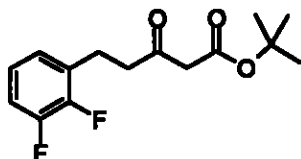
Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Intermedio B50:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
B51	Int. B40		(5-etil-2,6-dioxo-6H-[1,3]oxazin-3-il)- acetato de etilo
B52	Int. B41		(4,5-dimetil-2,6-dioxo-6H-[1,3]oxazin-3-il)- acetato de etilo

B53	Int. B37		7-fluoro-2,4-dioxo-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-1-il) acetato de etilo
B54	Int. B30		(6-metil-2,4-dioxo-4 <i>H</i> -tien[3,2-d]-[1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo
B55	Int. B33		(2,4-dioxo-4 <i>H</i> -tien[3,4-d][1,3]oxazin-1-il) - acetato de etilo
B56	Int. B31		(2,4-dioxo-4 <i>H</i> -tien[3,2-d][1,3]oxazin-1-il) - acetato de etilo
B57	Int. B32		(2,4-dioxo-4 <i>H</i> -tien[2,3-d][1,3]oxazin-1-il) - acetato de etilo
B58	Int. B34		(6-metil-2,4-dioxo-4 <i>H</i> -tiazolo[4,5-d]-[1,3]oxazin-1-il) acetato de etilo
B59	Int. B35		(2-metil-4,6-dioxo-2,4-dihidropirazolo[3,4- <i>d</i>][1,3]oxazin-7-il) acetato de etilo
B60	Int. B36		(2-(4-metoxibencil)-4,6-dioxo-2,4-dihidropirazolo[3,4- <i>d</i>][1,3]oxazin-7-il) acetato de etilo
B61	Int. B45		(2,4-dioxo-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta-[<i>d</i>][1,3]oxazin-3-il) acetato de etilo

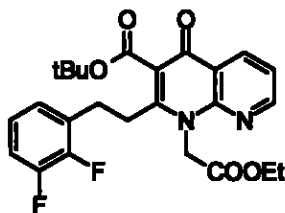
B62	Int. B46		(2,4-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,3]oxazin-3-il) acetato de etilo
-----	----------	---	--

Intermedio B70 — 5-(2,3-difluorofenil)-3-oxopentanoic acid *tert*-butil ester



A una suspensión agitada enfriada en hielo de hidruro de sodio (1,96g, 49,1 mmol, dispersión del 60% en aceite) en tetrahidrofurano seco (100ml) se añadió gota a gota, en atmósfera de argón, acetoacetato de *tert*-butilo (7,4ml, 44,6 mmol). Después de 15min más, se añadió gota a gota *n*-butil-litio (18,7ml, 46,8 mmol, 2,5M en hexanos), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10°C. Se añadió gota a gota bromuro de 2,3-difluorobencilo (11,08g, 53,5 mmol) 20min más tarde, luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de otros 15min, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de agua (150ml) y ácido acético glacial (10ml), se extrajo 3 veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con hidrógenocarbonato de sodio saturado, luego salmuera, se secaron (MgSO₄) y evaporaron hasta un sólido amarillo. La cromatografía (sílice fina, acetato de etilo-petróleo ligero) dio el compuesto del título como un aceite amarillo, rendimiento 9,05g (71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 2,84-2,91 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,35 (2H, s), 6,92-7,04 (3H, m).

Intermedio B71 — Éster etílico del ácido (3-*tert*-butoxicarbonilmetil-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1-il)acético

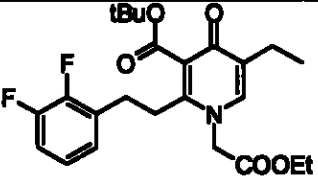
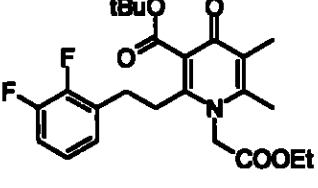
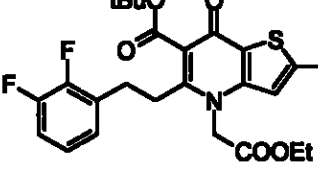
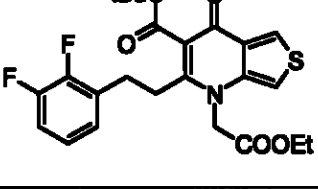
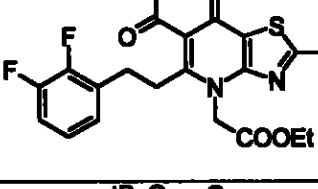
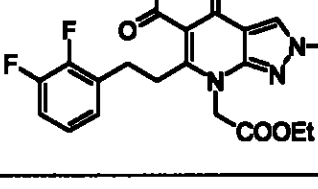


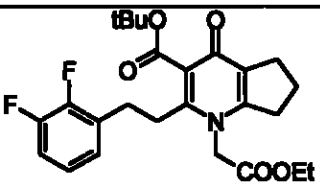
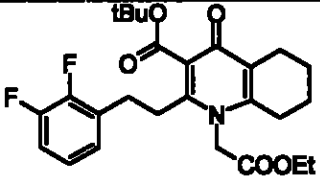
A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,562g, 14,06 mmol, dispersión al 60% en aceite) en DMF seca (50ml) se añadió gota a gota éster *tert*-butilico del ácido 5-(2,3-difluorofenil)-3-oxopentanoico (Int. B70) (3,63g, 12,78 mmol). Después de 10min, se añadió éster etílico del ácido (2,4-dioxo-4H-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-1-il)acético (Int. B50) (3,21g, 12,78 mmol), y la mezcla se agitó durante 16h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con cloruro de amonio ac. saturado, y se extrajo 3x veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía (sílice fina, acetato de etilo-petróleo ligero) dio el compuesto del título como un sólido marrón claro, rendimiento 1,88g (31%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 1,31 (3H, t), 1,63 (9H, s), 2,95-3,03 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 4,27 (2H, q), 5,31 (2H, s), 7,01-7,11(3H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 8,67-8,71 (2H, m).

El compuesto del título también se obtuvo mediante el siguiente método:

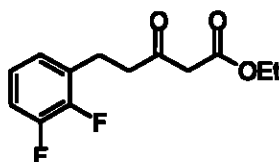
A una disolución enfriada en hielo del intermedio B50 (55,9g, 1 equiv) e intermedio B70 (63,5 g, 1 equiv) en diclorometano (700 ml) se añadió gota a gota, en argón durante 45 min, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (40 ml, 1,2 equiv). Después de 1h, se retiró el baño de hielo, y después de otras 2,5h la mezcla se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto bruto se cromatografió (sílice fina, acetato de etilo-diclorometano), luego se trituró con petróleo ligero para dar el compuesto del título (80,27g).

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Intermedio B71:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
B72	Int. B51		Éster etílico del ácido 2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-5-etil-4-oxo-4 <i>H</i> -piridin-1-il]acético
B73	Int. B52		Éster etílico del ácido 2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-5,6-dimetil-4-oxo-4 <i>H</i> -piridin-1-il]acético
B74	Int. B54		Éster etílico del ácido 5-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-6- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-metil-7-oxo-7 <i>H</i> -tien[3,2- <i>b</i>]piridin-4-il]acético
B75	Int. B55		Éster etílico del ácido 2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-4-oxo-4 <i>H</i> -tien[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il]acético
B76	Int. B58		Éster etílico del ácido 2-[5-(2,3-difluorofenil)etil]-6- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-metil-7-oxo-7 <i>H</i> -tiazolo[4,5- <i>b</i>]piridin-4-il]acético
B77	Int. B59		Éster etílico del ácido 2-[6-(2,3-difluorofenil)etil]-5- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-7-il]acético

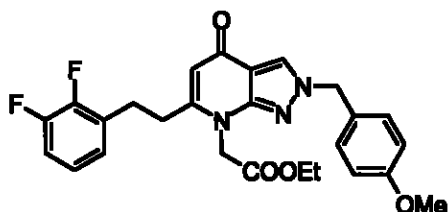
B78	Int. B61		Éster etílico del ácido 2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]acético
B79	Int. B62		Éster etílico del ácido 2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-3- <i>tert</i> -butoxicarbonil-4-oxo-5,6-tetrametilenpiridin-1-il]acético

Intermedio B80 — Éster etílico del ácido 5-(2,3-difluorofenil)-3-oxopentanolco

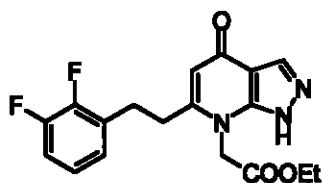


Preparado a partir de acetoacetato de etilo por el método del Int. B70. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,27 (3H, t), 2,86-3,02 (4H, m), 3,43 (2H, s), 4,18 (2H, q), 6,92-7,07 (3H, m).

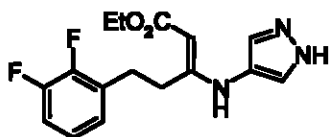
5 **Intermedio B91 — 2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-(4-metoxibencil)-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-b]piridin-7-il]acetato de etilo**



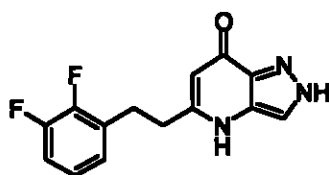
A hidruro de sodio (0,315g) en DMF seca (8ml) a 0°C en argón se añadió, gota a gota, una disolución del intermedio B70 (2,23g) en DMF seca (8ml). Después de agitar a 0°C durante 30min, se añadió una disolución del intermedio B60 (2,82g) en DMF seca, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 4h a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en disolución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice. Esto dio un aceite amarillo (2,3g). Se agitó a temperatura ambiente una porción de este material (0,50g) en TFA (5ml) durante 4h, luego se evaporó hasta sequedad. Se añadió una porción del residuo a éter difenílico (5ml), se calentó a reflujo durante 40min, luego se enfrió y se vertió en hexano. El precipitado se separó por filtración y se lavó con hexano para obtener el compuesto del título. ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1,27 (3H, t), 2,81 (2H, m), 3,01 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,25 (2H, q), 4,93 (2H, s), 5,27 (2H, s), 5,96 (1H, s), 6,88-7,10 (5H, m), 7,23 (2H, d), 7,88 (1H, s).

Intermedio B92 — 2-[6-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-b]piridin-7-il]-acetato de etilo

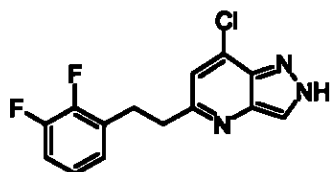
Se calentó a reflujo una mezcla de Int. B91 (0,48g) y TFA (50ml) durante 17h, luego el TFA se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con diclorometano, y los extractos combinados se cromatografiaron (sílice, metanol al 10% en diclorometano) para obtener el compuesto del título como un sólido oscuro (0,23g, 64%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,27 (3H, t), 2,85 (2H, m), 3,02 (2H, m), 4,25 (2H, q), 4,97 (2H, s), 6,01 (1H, s), 6,95-7,09 (3H, m), 8,24 (1H, s).

Intermedio B93 — Éster etílico del ácido 5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-3-(pirazol-4-ilamino)pent-2-enol

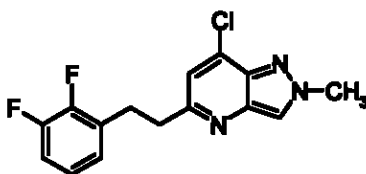
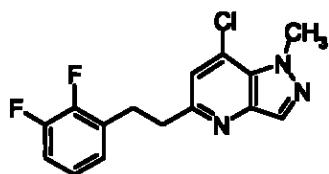
Se hidrogenó 4-nitropirazol (3,55g, 1 equiv) en etanol (150ml) sobre paladio al 10% sobre carbón, luego el catalizador se separó por filtración, se añadió Int. B80 (8,0g, 1 equiv) y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5ml), y la mezcla se calentó a 100°C en argón durante 2h. Se añadió acetato de etilo y la disolución se lavó con bicarbonato de sodio ac., se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, diclorometano/acetato de etilo) dio el compuesto del título como un sólido pálido (5,7g, 56%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,29 (3H, t), 2,48 (2H, t), 2,80 (2H, t), 4,15 (2H, q), 4,74 (1H, s), 6,78 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,46 (2H, s), 9,75 (1H, s), 11,1 (1H, br s).

Intermedio B94 — 5-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-2,4-dihidropirazolo[4,3-b]piridin-7-ona

El Intermedio B93 (6,7g) se añadió en porciones a Dowtherm a reflujo (100ml), y se continuó la calefacción durante 1h. Después de enfriar, la mezcla se vertió en hexano, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y se secó; rendimiento 4,5g (78%). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 2,89 (2H, m), 3,06 (2H, m), 5,81 (1H, s), 7,07-7,36 (3H, m), 7,76 (1H, s), 11,7 (1H, br s), 13,6 (1H, br s).

Intermedio B95 — 7-Cloro-5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2,4-dihidropirazolo[4,3-b]piridina

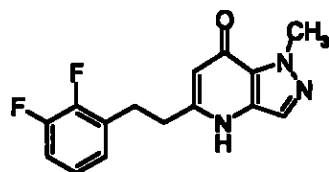
Una mezcla de Intermedio B94 (4,5g) y oxiclورو de fósforo (90ml) se calentó a reflujo durante 2h, luego se eliminó a vacío el oxiclورو de fósforo en exceso, y el residuo se vertió en agua y se basificó con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo y los extractos se secaron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (4,6g, 96%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,22 (4H, m), 6,89-7,06 (3H, m), 7,21 (1H, s), 8,34 (1H, s), 11,0 (1H, br s).

Intermedios B96 y B97 — 5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-1-metil-2,4-dihidropirazolo[4,3-b]piridin-7-ona y 5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-2,4-dihidropirazolo[4,3-b]piridin-7-ona

10

Se calentó a reflujo una mezcla de Intermedio B95 (4,3g, 1 equiv), hidróxido de sodio (1,5g, 2,5 equiv) y etanol ac. al 90% (15ml), y se añadió gota a gota (CUIDADO) una disolución de yodometano (1,82ml, 2 equiv) en éter dietílico (15ml). Después de 3h a reflujo, se añadieron 2 equivalentes más de yodometano, y se continuó la calefacción durante 2h. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y la disolución se lavó con agua, se secó y se evaporó para obtener una mezcla bruta de productos en una relación de aprox. 3:2. Estos se separaron por cromatografía (sílice, diclorometano-acetato de etilo). Las primeras fracciones dieron el isómero 1-metilico (Int. B96, 2,1g); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,17 (4H, m), 4,36 (3H, s), 6,90-7,04 (3H, m), 7,12 (1H, s), 8,15 (1H, s). Las últimas fracciones dieron el isómero 2-metilico (Int. B97, 1,2g); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,16 (4H, m), 4,29 (3H, s), 6,90-7,04 (3H, m), 7,15 (1H, s), 8,14 (1H, s). La identidad de los dos isómeros se confirmó por experimentos de NOE.

20

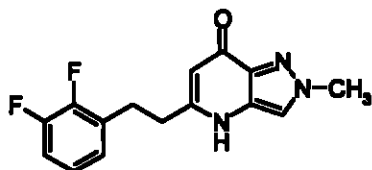
Intermedio B98 — 5-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-1-metil-2,4-dihidropirazolo[4,3-b]piridin-7-ona

Una mezcla de Int. B96 (2,1g), ácido clorhídrico 2M (10ml) y dioxano (3ml) se calentó a reflujo durante 4 días, luego se extrajo con diclorometano/metanol. El secado y evaporación de los extractos dio el compuesto del título (1,7g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 2,98-3,14 (4H, m), 4,22 (3H, s),

25

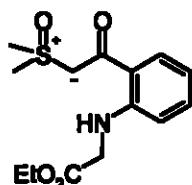
6,22 (1H, s), 7,12-7,33 (3H, m), 7,89 (1H, s), 13 (1H, v br s); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 290; $C_{13}H_{13}F_3N_2O$ requiere 289.

Intermedio B99 — 5-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-2-metil-2,4-dihidropirrazolo[4,3-b]piridin-7-ona



- 5 Se llevó a cabo la hidrólisis de Int. B97 por el método del Int. B98. ^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ 2,82 (2H, m), 3,03 (2H, m), 4,02 (3H, s), 5,66 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,25 (1H, m), 8,00 (1H, s), 11,5 (1H, v br s); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 290; $C_{13}H_{13}F_3N_2O$ requiere 289.

Intermedio B100 — 2-(Etoxicarbonilmetilamino)benzoilmetiluro de dimetiloxosulfonio



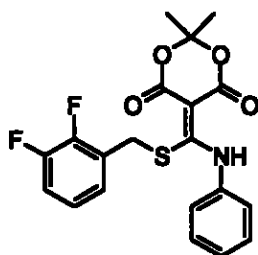
- 10 A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (99g, 0,45mol) en DMSO (1L) a 5°C se añadió hidruro de sodio (19,4g, 0,485mol, 60% en aceite) durante 0,5h y la disolución se agitó durante otra 0,5h hasta que la reacción se calmó. Entonces se añadió 2-(2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo (110g, 0,44mol) a la disolución durante 0,33h, y se agitó durante otras 3h, después de las cuales la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1,5h. Después de enfriar hasta
- 15 temperatura ambiente la disolución se vertió sobre hielo, el precipitado se separó por filtración, y se lavó con agua y luego pentano. Los sólidos se secaron a vacío a 40°C para dar el producto (124,4g, 94%). ^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ 1,2 (3H, t), 3,5 (6H, s), 3,98 (2H, d), 4,15 (2H, q), 5,46 (1H, s), 6,44 (1H, d), 6,52 (1H, t), 7,17 (1H, t), 7,47 (1H, d), 8,93 (1H, br t).

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio B100:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
B101	Int. B53		2-(etoxicarbonilmetilamino)-4-fluorobenzoilmetiluro de dimetiloxosulfonio
B102	Int. B56		3-(etoxicarbonilmetilamino)thien-2-ilcarbonilmetiluro de dimetiloxosulfonio

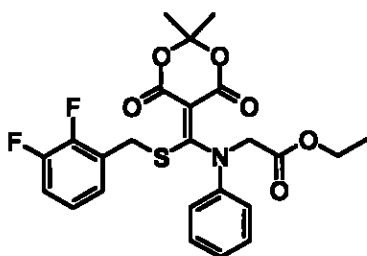
B103	Int. B57		2-(etoxicarbonilmetilamino)thien-3-ilcarbonilmetiluro de dimetiloosulfonio
B104	Int. B59		3-(etoxicarbonilmetilamino)-1-metilpirazin-4-ilcarbonilmetiluro de dimetiloosulfonio
B105	Int. B50		2-(etoxicarbonilmetilamino)piridin-3-ilcarbonilmetiluro de dimetiloosulfonio

Intermedio B110 — 5-(1-(2,3-Difluorobenciltio)-1-fenilaminometilen)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona



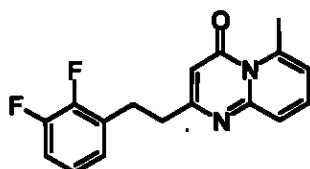
A hidruro de sodio (7,45g, 60% en aceite) lavado con hexano, en argón, se añadió N-metilpirrolidona (NMP) (270ml), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo y sal. Se añadió en porciones 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (26,8g) durante 20min manteniendo la temperatura entre 5-10°C. Se observó efervescencia durante la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, y se añadió isotiocianato de fenilo (25,2g) durante 15min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5h y se enfrió a 15°C en un baño de agua fría. Se añadió bromuro de 2,3-difluorobencilo (38,6g) durante 10min y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (1,2L) y agua. La capa orgánica se lavó con más agua y luego salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con petróleo a 40-60°C, y el sólido se recogió por filtración. La cristalización en metil-*t*-butil-éter dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (51,4g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 1,64 (6H, s), 4,16 (2H, d), 7,1-7,25 (2H, m), 7,25-7,5 (6H, m), 12,12 (1H, br s); MS (APCI-) encontrado (M-1) = 404; C₂₀H₁₇F₂NO₄S requiere 405.

Intermedio B111 — 2-(1-(2,3-Difluorobenciltio)-1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ílden)-metil)fenilamino)acetato de etilo



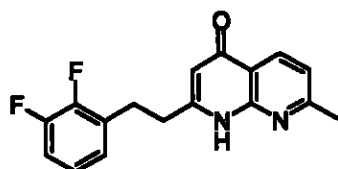
- A hidruro de sodio (1,0g, 60% en aceite) lavado con hexano, en argón, se añadió NMP (30ml). Se
 5 añadió una disolución de la 5-(1-(2,3-difluorobenciltio)-1-fenilaminometilen)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (10,0g) (intermedio B110) en NMP (20ml), mediante jeringuilla durante 15min a temperatura ambiente, y se agitó durante 30min. Se añadió bromoacetato de etilo (4,5g) y la mezcla se calentó a 60°C durante 6h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con más agua
 10 y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite naranja así obtenido se trituró con éter dietílico/ petróleo a 40-60°C para dar un sólido que se recogió por filtración. Este sólido se recrystalizó en metil-*t*-butil-éter para dar el compuesto del título (7,37g).
¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 1,24 (3H, t), 1,55 (6H, br s), 4,19 (2H, q), 4,37 (2H, d), 4,81 (2H, br s), 6,85-7,5 (8H, 2xm).

15 Intermedio B112 — 2-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-6-metilpirido[1,2-a]pirimid-4-ona



- Una mezcla de 2-amino-6-metilpiridina (0,55g, 1 equiv), Int. B80 (1,5g, 1,15 equiv) y ácido polifosfórico (3ml) se calentó a 110°C durante 6h, luego se añadió hielo/agua y la disolución se ajustó a pH 7 con hidróxido de sodio ac. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y
 20 se secó para obtener el compuesto del título (1,3g). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 2,89 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,12 (2H, m), 6,11 (1H, s), 6,62 (1H, d), 6,95-7,04 (3H, m), 7,35-7,44 (2H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 301; C₁₇H₁₄F₂N₂O requiere 300.

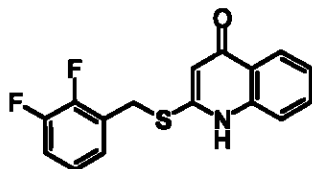
Intermedio B113 — 2-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-7-metil-1H-[1,8]naftiridin-4-ona



- 25 Una mezcla de Int. B112 (1,0g) y éter difenílico (10ml) se calentó a reflujo durante 4h, luego se enfrió a 0°C. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó a conciencia con hexano y se secó

para obtener el compuesto del título (0,67g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 2,58 (3H, s), 2,91 (2H, m), 3,09 (2H, m), 5,90 (1H, s), 6,62 (1H, d), 7,10-7,30 (4H, m), 8,26 (1H, d); MS (APCI+) encontrado $(M+1) = 301$; $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ requiere 300.

Intermedio C1 — 2-(2,3-Difluorobenciltio)-1H-quinolin-4-ona



5

Una mezcla de 4-aliloxi-2-(2,3-difluorobenciltio)quinolina (Int. B22) (2,24g), cloruro de trifenilfosfina-rodio (I) (0,302g, 5% en moles) y 1,4-diazobiciclo[2,2,2]octano (0,147g, 20% en moles) en etanol (30ml) y agua (1,5ml) se calentó a reflujo durante 4h. El disolvente se eliminó, el residuo se repartió entre agua y diclorometano, y la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, metanol al 4% en diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,25g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 4,55 (2H, s), 6,37 (1H, br s), 7,15 (1H, m), 7,31 (3H, m), 7,65 (2H, m), 8,02 (1H, d), 11,75 (1H, br s); MS (APCI+) encontrado $(M+1) = 304$; $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NOS}$ requiere 303.

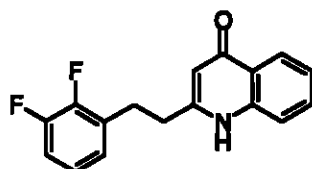
10

El siguiente intermedio se preparó por el método de intermedio C1:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
C2	Int. B23		2-(4-Fluorobenciltio)-1H-quinolin-4-ona

15

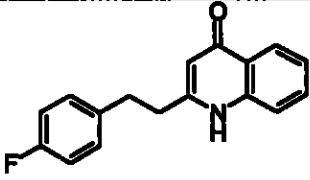
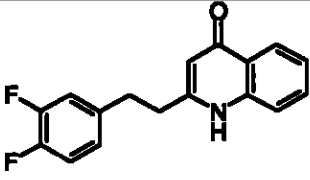
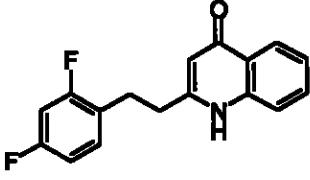
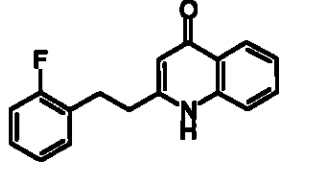
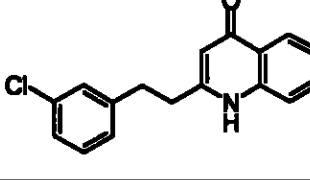
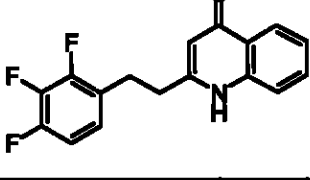
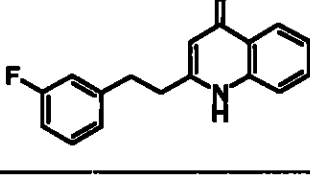
Intermedio C3 — 2-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-1H-quinolin-4-ona



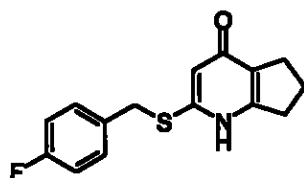
20

Se calentó a reflujo 4-cloro-2-(2,3-difluorofeniletíl)quinolina (Int B10) (2,83g) en ácido clorhídrico acuoso (2M, 15ml) y dioxano (6ml) durante 72h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (90ml) y metanol (10ml), y la fase orgánica se secó y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,61g). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 3,15 (4H, s), 6,46 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,27 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,82 (2H, m), 8,15 (1H, d); MS (APCI+) encontrado $(M+1) = 286$; $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$ requiere 285.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del intermedio C3:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
C4	Int. B11		2-(2-(4-Fluorofenil)etil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona
C5	Int. B12		2-(2-(3,4-Difluorofenil)etil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona
C6	Int. B13		2-(2-(2,4-Difluorofenil)etil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona
C7	Int. B14		2-(2-(2-Fluorofenil)etil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona
C8	Int. B15		2-(2-(3-Clorofenil)etil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona
C9	Int. B16		2-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)etil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona
C10	Int. B17		2-(2-(3-Fluorofenil)etil)-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona

Intermedio C11 — 2-(4-Fluorobenciltio)-1,5,6,7-tetrahidro-[1]pirindin-4-ona

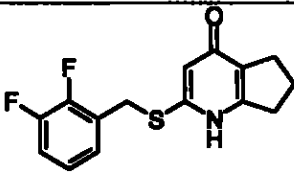


Una mezcla de 2-(4-fluorobenciltio)-1-oxi-6,7-dihidro-5 *H*-[1]pirindin-4-ol (Int. B9) (1,54g) y paladio/carbón (0,3g, 20 wt %) en ácido acético (80ml) se calentó a 50°C en una atmósfera de H₂ a 50 psi toda la noche. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título as una espuma marrón (1,21g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,03 (2H, m), 2,81 (4H, m),

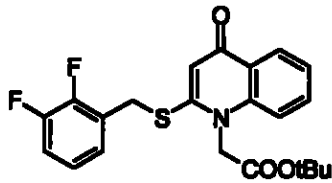
65
63

4,14 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,89 (2H, m), 7,21 (2H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 276; C₁₅H₁₄FNOS requiere 275.

El siguiente intermedio se preparó por el método de Int. C11

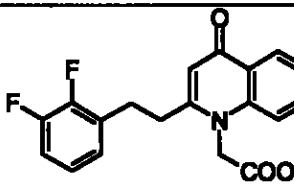
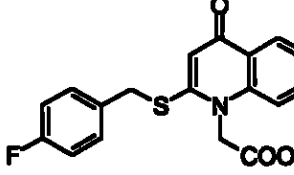
No.	Precursor	Estructura	Nombre
C12	Int. B25		2-(2,3-Difluorobenciltio)-1,5,6,7-tetrahydro-[1]pirindin-4-ona

Intermedio D1 — Éster *tert*-butílico del ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]acético.

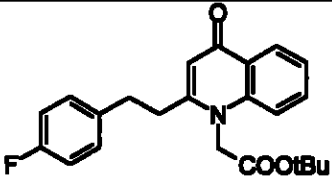
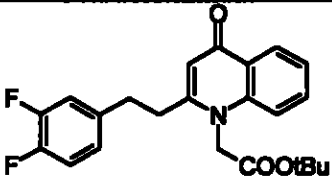
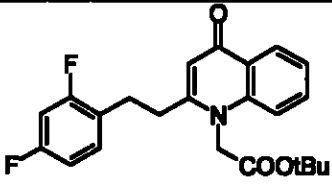
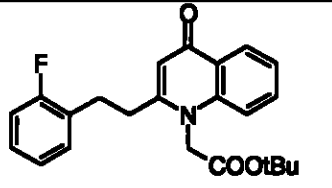
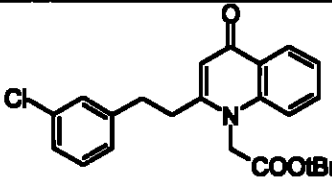
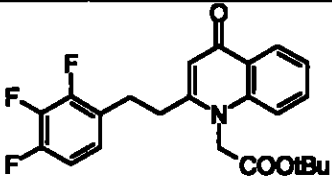
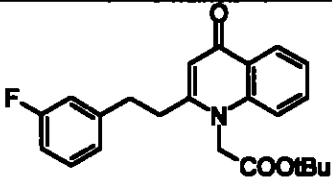
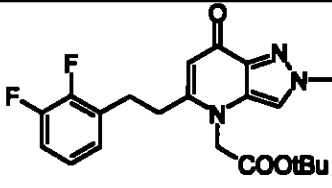
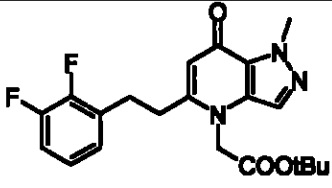
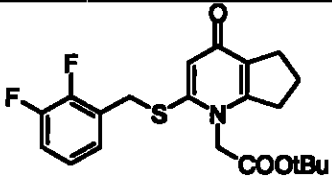


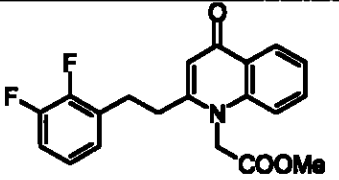
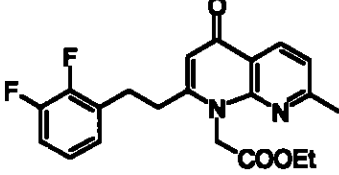
Se añadió gota a gota butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,52ml, 1,05 equiv) a una disolución de 2-(2,3-difluorobenciltio)-1*H*-quinolin-4-ona (Int. C1) (1,1g, 1 equiv) en tetrahidrofurano (20ml) a 0°C en argón. La mezcla de reacción se agitó durante 10min antes de la adición de bromoacetato de *t*-butilo (1,76ml), 3 equiv), y se continuó la agitación durante 60h a 45°C. La disolución se diluyó con diclorometano (40ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso, se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, 5% [amoníaco 2M en metanol] en diclorometano) dio el compuesto del título como una espuma amarilla (0,193g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 4,29 (2H, s), 5,30 (2H, br s), 6,45 (1H, s), 7,06-7,24 (4H, m), 7,39 (1H, t), 7,63 (1H, dt), 8,41 (1H, dd); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 418; C₂₂H₂₁F₂NO₃S requiere 417.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Intermedio D1:

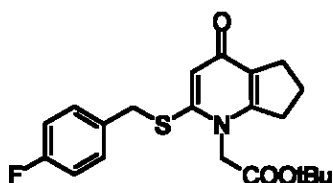
No.	Precursor	Estructura	Nombre
D2	Int. C3		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético.
D3	Int. C2		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético

67
64

D4	Int. C4		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético
D5	Int. C5		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético
D6	Int. C6		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(2-(2,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético
D7	Int. C7		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(2-(2-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético
D8	Int. C8		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(2-(3-clorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético
D9	Int. C9		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético.
D10	Int. C10		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido [2-(2-(3-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]acético
D11	Int. B99		[5-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-2,7-dihidropirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-acetato de <i>t</i> -butilo
D12	Int. B98		[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-1-metil-7-oxo-1,7-dihidropirazolo[4,3-b]piridin-4-il]-acetato de <i>t</i> -butilo
D13	Int. C12		[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]acetato de <i>t</i> -butilo

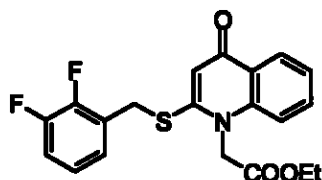
D14	Int. C3		2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinolin-1-il)acetato de metilo
D15	Int. B113		[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1-il]acetato de etilo

Intermedio D20 — Éster *tert*-butilico del ácido [2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-[1]pirindin-1-il]acético.



- 5 Una mezcla de 2-(4-fluorobenciltio)-1,5,6,7-tetrahidro-[1]pirindin-4-ona (Int. C11) (1,21g, 1 equiv), yodoacetato de *t*-butilo (3,18g, 3 equiv) y diisopropiletilamina (3,05ml, 4 equiv) en diclorometano (40ml) se agitó a temperatura ambiente en argón durante 48h; luego la disolución se lavó con cloruro de amonio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso, se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, metanol al 5% en diclorometano) dio el compuesto del título como una espuma blanquecina
- 10 (0,982g). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 2,09 (2H, m), 2,84 (4H, m), 4,07 (2H, s), 4,56 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,99 (2H, m), 7,25 (2H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 390; C₂₁H₂₄FNO₃S requiere 389.

Intermedio D25 - (2-(2,3-Difluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il)acetato de etilo

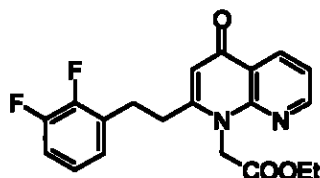


- 15 (a) Una mezcla de 2-(etoxicarbonilmetilamino)benzoilmetiluro de dimetiloxosulfonio (0,30g, 1,01mmol) (intermedio B100), disulfuro de carbono (0,13ml, 2,05mmol) y diisopropiletilamina (0,35ml, 2,02mmol) en DMF (4ml) se agitó manualmente en argón durante 18h, luego se añadió bromuro de 2,3-difluorobencilo (0,42g, 2,02mmol), y la reacción se agitó manualmente durante otras 7h. La disolución se concentró, y los residuos se separaron entre acetato de etilo y agua. Los
- 20 orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo usando un gradiente de diclorometano a diclorometano/éter 3:1 dio el compuesto del título (0,14g, 36%). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 1,2 (3H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,5 (2H, s), 5,3 (2H, s), 6,3 (1H, s), 7,18 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,4 (2H, m), 7,6 (1H, d,

$J=8,5\text{Hz}$), 7,7 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 8,1 (1H, d, $J=8\text{Hz}$). MS (APCI+) encontrado $(M+1) = 390$; $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ requiere 389.

(b) Se agitó (1-(2,3-difluorobencilio)-1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-iliden)-metil)fenilamino)acetato de etilo (intermedio B111) (0,85g) en argón con ácido trifluoroacético (10ml) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución de bicarbonato de sodio y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,43g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,27 (3H, t), 4,26 (2H, q), 4,29 (2H, s), 5,1 (2H, br s), 6,45 (1H, s), 6,95-7,25 (4H, m), 7,39 (1H, t), 7,64 (1H, dt), 8,42 (1H, dd). Espectro de masas como antes.

Intermedio D26 — Éster etílico del ácido (2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1-il)acético



Se añadió éster etílico del ácido (3-*tert*-butoxicarbonilmetil-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1-il)acético (Int. B71) (1,35g, 2,86 mmol) en porciones a éter difenílico hirviendo (10ml) con agitación. Después de 20min, la disolución oscura se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió éter de petróleo (p.e. 60-80°C) hasta el punto de turbidez para dar el producto como un sólido cristalino (0,724g). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 1,19 (3H, t), 3,02-3,09 (4H, m), 4,16 (2H, q), 5,31 (2H, s), 6,10 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,46-7,49 (1H, m), 8,49 (1H, m), 8,76 (1H, m). MS (APCI+), encontrado $(M+1) = 373$, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ requiere 372.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Intermedio D26:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
D27	Int. B72		[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-5-etil-4-oxo-4H-piridin-1-il]acetato de etilo
D28	Int. B73		[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-5,6-dimetil-4-oxo-4H-piridin-1-il]acetato de etilo

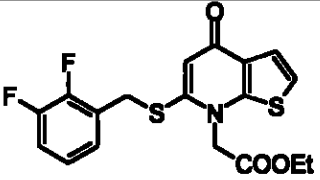
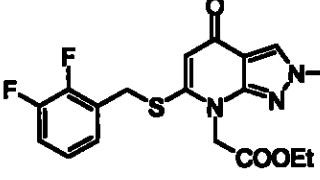
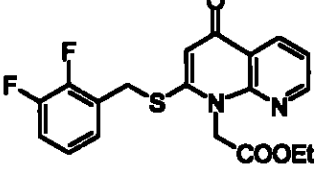
76
67

D29	Int. B74		5-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7H-tien[3,2-b]piridin-4-il]acetato de etilo
D30	Int. B75		[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-tien[3,4-b]piridin-1-il]acetato de etilo
D31	Int. B76		[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7H-tiazolo[4,5-b]piridin-4-il]-acetato de etilo
D32	Int. B77		[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]-acetato de etilo
D33	Int. B78		[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]acetato de etilo
D34	Int. B79		[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-tetrametilenpiridin-1-il]acetato de etilo

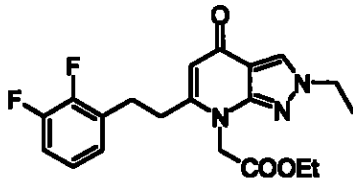
Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Intermedio D25, método A:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
D40	Int. B101		[2-(2,3-difluorobenciltio)-7-fluoro-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acetato de etilo
D41	Int. B102		[5-(2-(2,3-difluorobenciltio)-7-oxo-7H-tien[3,2-b]piridin-4-il]acetato de etilo

71
68

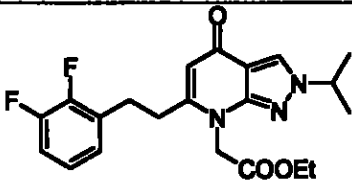
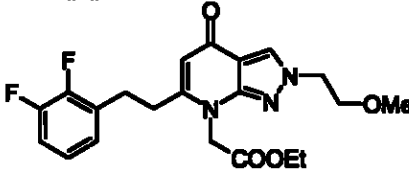
D42	Int. B103		[5-(2,3-difluorobenziltio)-7-oxo-7H-tien[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il]acetato de etilo
D43	Int. B104		[6-(2,3-difluorobenciltio)-2-metil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-7-il]acetato de etilo
D44	Int. B105		[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1-il]acetato de etilo

Intermedio D50 — [6-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-2-etil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-*b*]piridin-7-il]acetato de etilo

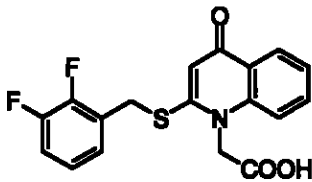


- 5 Una mezcla de Intermedio B92 (0,120g, 1 equiv), carbonato de potasio (0,070g, 1,5 equiv) y yodoetano (1 equiv) en DMF seca (1,5ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió acetato de etilo, la disolución se lavó con bicarbonato de sodio ac., luego se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, metanol 0-10% en diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido marrón (0,1g, 77%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t), 1,54 (3H, t), 2,82 (2H, m), 3,02 (2H, m),
- 10 4,21-4,28 (4H, 2xq), 4,93 (2H, s), 5,96 (1H, s), 6,93-7,08 (3H, m), 8,01 (1H, s); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 390; C₂₀H₂₁F₂N₃O₃ requiere 389.

El siguiente intermedio se preparó por el método de Intermedio 50:

No.	Precursor	Estructura	Nombre
D51	Int. B92, 2-yodo-propano		[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-isopropil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo-[3,4- <i>b</i>]piridin-7-il]acetato de etilo
D52	Int. B92, 1-bromo-2-metoxi-etano		[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-(2-metoxietil)-4-oxo-2,4-dihidropirazolo-[3,4- <i>b</i>]piridin-7-il]acetato de etilo

Intermedio E1 — Ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acético

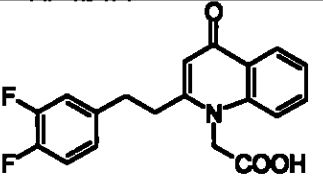
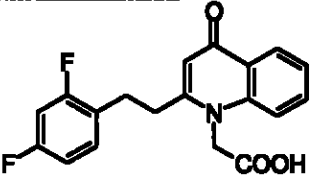
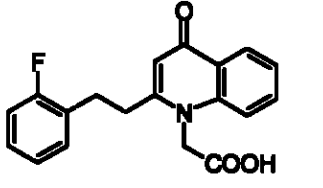
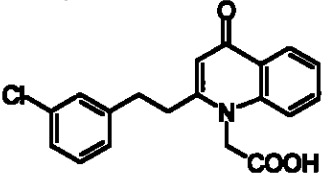
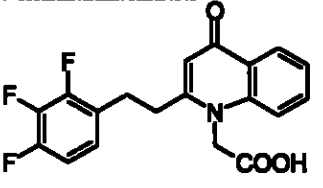
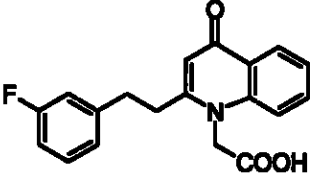
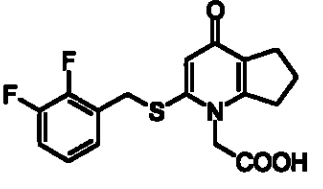
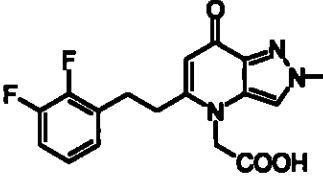
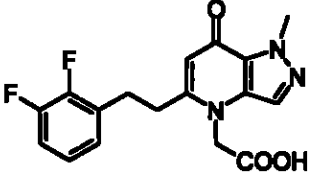


(a) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5ml) a una disolución de Int. D1 (0,193g) en diclorometano (5ml) en argón, y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente y la trituración con éter dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,153g).

(b) A una disolución de Int. D25 (21,56g, 0,055mol) en dioxano (200ml) se añadió hidróxido de sodio (6,0g, 0,15mol) en agua (200ml), y la disolución se agitó durante 2,5h, luego se concentró. Los residuos se disolvieron en agua y se acidificaron a pH 2 con ácido clorhídrico 2M, y el precipitado se recogió y se lavó secuencialmente con agua, éter y luego hexano. Los sólidos se secaron a vacío a 40°C para dar el compuesto del título (20,0g, 100%). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 4,5 (2H, s), 5,2 (2H, br s), 6,3 (1H, s), 7,18 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,4 (2H, m), 7,6 (1H, d, J=8,5Hz), 7,7 (1H, t, J=8Hz), 8,1 (1H, d, J=8Hz). MS (APCI+) encontrado (M+1) = 362; C₁₈H₁₃F₂NO₃S requiere 361.

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Intermedio E1(a):

No.	Precursor	Estructura	Nombre
E2	Int. D2		Ácido [2-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético
E3	Int. D3		Ácido [2-(4-Fluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético
E4	Int. D20		Ácido [2-(4-Fluorobenciltio)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-[1]piridin-1-il]-acético
E5	Int. D4		Ácido [2-(2-(4-Fluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-acético

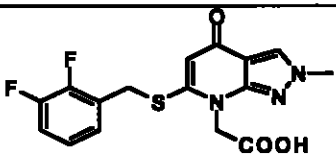
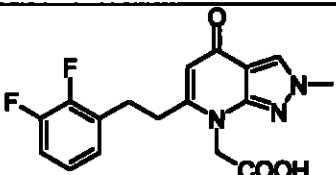
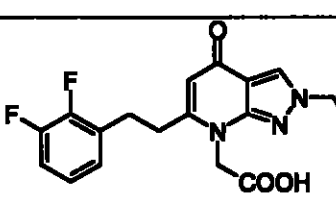
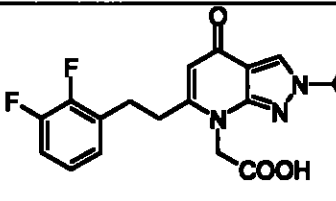
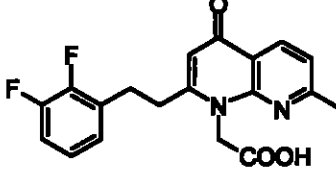
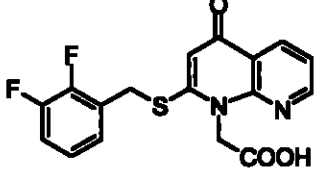
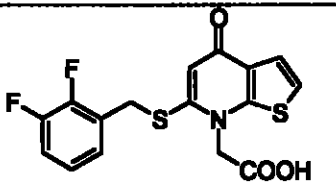
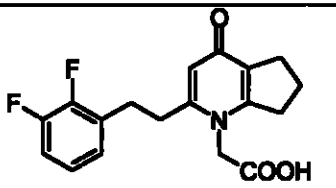
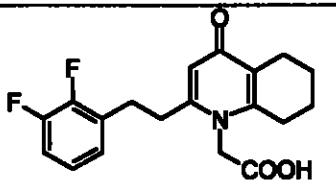
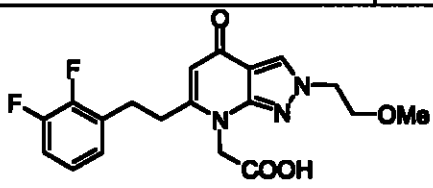
E6	Int. D5		Ácido [2-(2-(3,4-Difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]-acético
E7	Int. D6		Ácido [2-(2-(2,4-Difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]-acético
E8	Int. D7		Ácido [2-(2-(2-Fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]-acético
E9	Int. D8		Ácido [2-(2-(3-Clorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]-acético
E10	Int. D9		Ácido [2-(2-(2,3,4-Trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]-acético
E11	Int. D10		Ácido [2-(2-(3-Fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]-acético
E12	Int. D13		Ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]acético
E13	Int. D11		Ácido [5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]acético
E14	Int. D12		Ácido [5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-pirazolo[4,3-b]piridin-4-il]acético

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Intermedio E1(b):

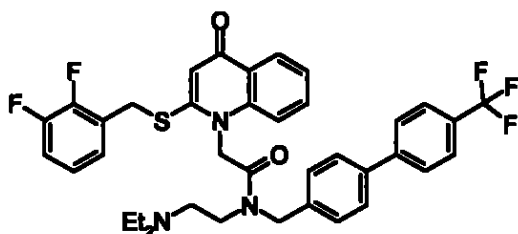
74
71

No.	Precursor	Estructura	Nombre
E2	Int. D14		ácido (2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinolin-1-il)acético
E21	Int. D26		Ácido (2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1-il)acético
E22	Int. D40		Ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-7-fluoro-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acético
E23	Int. D27		Ácido [2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-5-etil-4-oxo-4H-piridin-1-il]acético
E24	Int. D28		Ácido [2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-5,6-dimetil-4-oxo-4H-piridin-1-il]acético
E25	Int. D41		Ácido [5-(2,3-difluorobenciltio)-7-oxo-7H-thieno[3,2-b]piridin-4-il]acético
E26	Int. D29		Ácido 5-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7H-tien[3,2-b]piridin-4-il]acético
E27	Int. D30		Ácido [2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-tien[3,4-b]piridin-1-il]acético
E28	Int. D31		Ácido [5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7H-tiazolo[4,5-b]piridin-4-il]acético

75
72

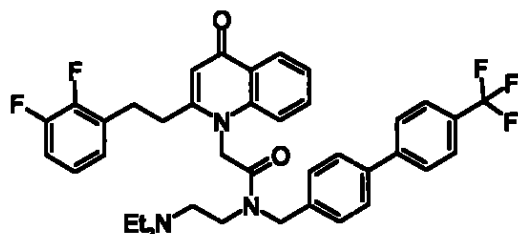
E29	Int. D43		Ácido [6-(2,3-difluorobenciltio)-2-metil-4-oxo-2,4-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]acético
E30	Int. D32		Ácido [6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-4H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]acético
E31	Int. D50		Ácido [6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-etil-4-oxo-2,4-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]acético
E32	Int. D51		Ácido [6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-isopropil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-b]piridin-7-il]acético
E33	Int. D15		Ácido [2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1-il]acético
E34	Int. D44		Ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin -1-il]acético
E35	Int. D42		Ácido [5-(2,3-difluorobenciltio)-7-oxo-7H-tien[2,3-b]piridin-4-il]acético
E36	Int. D33		Ácido [2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]acético
E37	Int. D34		Ácido [2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-tetrametilenpiridin-1-il]acético
E38	Int. D52		Ácido [6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-(2-metoxietil)-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-b]piridin-7-il]acético

Ejemplo 1 — Bitartrato de *N*-(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



Una mezcla de ácido 2-(2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il)acético (Int. E1) (0,15g, 1 equiv), *N,N*-dietil-*N'*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (Int. A2) (0,145g, 1 equiv), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (0,154g, 1,2 equiv) y diisopropilamina (0,174ml, 2,4 equiv) en diclorometano (10ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se lavó con cloruro de amonio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 4% [amoníaco 2M en metanol] en diclorometano). Se evaporaron las fracciones del producto hasta una espuma blanquecina (0,201g). Esta base libre (0,201g) se disolvió en metanol (10ml), se añadió ácido tartárico (0,044g), la mezcla se agitó durante 5min, y luego se evaporó. La trituración con éter dio la sal de bitartrato como un sólido blanquecino (0,209g). ¹H-NMR (d₆-DMSO, mezcla de rotámeros aprox. 2:1) δ 1,03 (6H, m), 2,59 (6H, m), 3,41-3,62 (2H, m), 4,26 (2H, 2x s), 4,65-4,83 (2H, m), 5,12-5,56 (2H, m), 6,44 (1H, 2x s), 6,93-7,12 (3H, m), 7,30-7,75 (11H, m), 8,41 (1H, 2x d); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 694; C₃₈H₃₆F₅N₃O₂S requiere 693.

Ejemplo 2 — *N*-(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



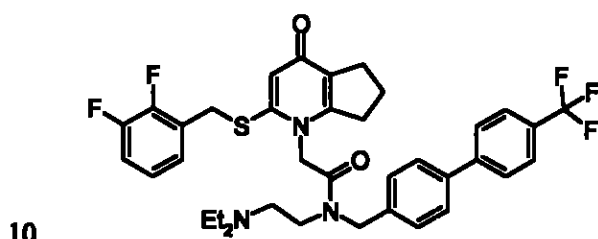
Una mezcla de ácido 2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-acético (Int. E2) (0,26g, 1 equiv), *N,N*-dietil-*N'*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (Int. A2) (0,265g, 1 equiv), HATU (0,28g, 1,2 equiv) y diisopropilamina (0,32ml, 2,4 equiv) en diclorometano (15ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se lavó con cloruro de amonio acuoso y bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 2% [amoníaco 2M en metanol] en diclorometano). Las fracciones del producto se evaporaron hasta una espuma blanquecina (0,201g). La trituración con éter dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,476g). ¹H-NMR (d₆-DMSO, mezcla de rotámeros aprox. 2:1) δ 0,93 (6H, 2x t), 2,38-2,80 (4H, m), 2,90-3,05 (4H, m), 3,45 (2H, m), 4,30-

4,95 (4H, m), 5,23-5,58 (2H, m), 6,06 (1H, 2x s), 7,14-7,38 (7H, m), 7,50-7,95 (7H, m), 8,16 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 676; $C_{39}H_{33}F_5N_3O_2$ requiere 675.

Ejemplo 3 — Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

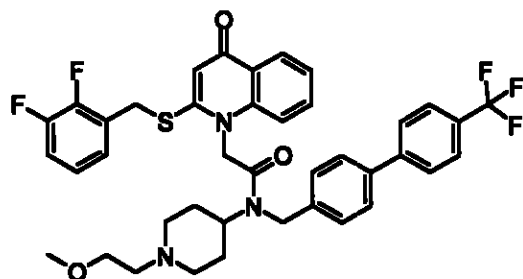
- 5 El tratamiento de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida (Ej. 2) con ácido *d*-tartárico como en el Ejemplo 1 dio el compuesto del título como la sal de bitartrato.

Ejemplo 4 — Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilpiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



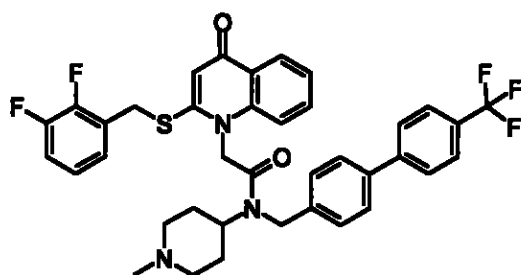
- La base libre se preparó a partir de Int. E12 y Int. A2 por el método del Ejemplo 1. El bitartrato se formó como en el Ejemplo 1. ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 0,93, 0,99 (6H, 2x t), 1,95 (2H, m), 2,57-2,88 (8H, m), 3,21-3,60 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,23, 4,29 (2H, 2x s), 4,64, 4,75 (2H, 2x s), 5,01, 5,22 (2H, 2x s), 6,15, 6,17 (1H, 2x s), 7,12-7,21 (2H, m), 7,34-7,45 (3H, m), 7,67 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,85 (4H, m); MS (APCI) encontrado (M+1) = 684; $C_{37}H_{38}F_5N_3O_2S$ requiere 683.
- 15

Ejemplo 5 — *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



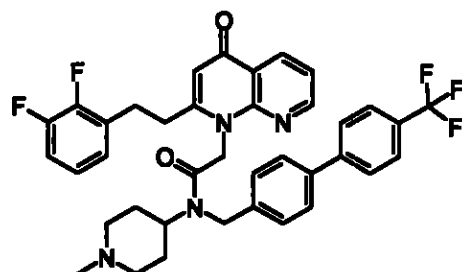
- La base libre se preparó a partir de Int. E1 y Int. A42 por el método del Ejemplo 1, excepto que se usa DMF como disolvente en lugar de diclorometano. 1,97g de este material se cristalizó en acetato de *n*-butilo (10ml) para dar el compuesto del título (1,35g). ^1H -NMR (CD_3OD) δ 1,7-2,05 (4H, m), 2,05-2,3 (2H, 2xt), 2,5-2,65 (2H, m), 2,95-3,1 (2H, m), 3,3 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,9-4,05 + 4,4-4,5 (1H, 2xm), 4,37 + 4,48 (2H, 2xs), 4,71 + 4,87 (2H, 2xbr s), 5,31 + 5,68 (2H, 2xs), 6,44 + 6,52 (1H, 2xs), 6,95-7,3 (3H, m), 7,35-7,85 (11H, m), 8,2-8,35 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) 736; $C_{40}H_{38}F_5N_3O_3S$ requiere 735.
- 20
- 25

Ejemplo 6 — Bitartrato de *N*-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



La base libre se preparó a partir de Int. E1 y Int. A5 por el método del Ejemplo 1, excepto que se usa
 5 DMF como disolvente en lugar de diclorometano. La cromatografía (acetona a acetono/MeOH 4:1) dio la base libre (mezcla de rotámeros ~7:3); ¹H-NMR (CDCl₃) 1,7-1,8 (3,7H, m), 1,9-2,15 (2,3H, m), 2,26 (2,1H, s), 2,3 (0,9H, s), 2,9 (1,4H, d, J=11,5Hz), 2,98 (0,6H, d, J=10Hz), 3,7 (0,3H, m), 4,2 (1,4H, s), 4,27 (0,6H, s), 4,62 (0,7H, m), 4,69 (0,6H, s), 4,73 (1,4H, s), 5,01 (1,4H, br s), 5,35 (0,6H, br s), 6,41 (0,7H, s), 6,49 (0,3H, s), 6,9-7,2 (4H, m), 7,29-7,75 (10H, m), 8,38 (0,7H, d, J=8Hz), 8,4
 10 (0,3H, d, J=8Hz); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 692; C₃₈H₃₄F₅N₃O₂S requiere 691. La conversión en la sal de bitartrato se llevó a cabo como en el Ejemplo 1.

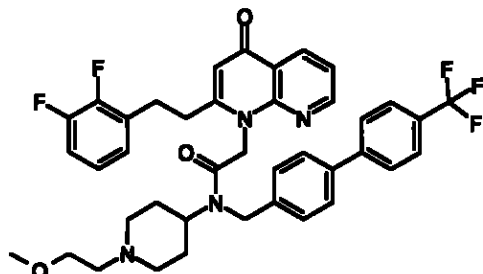
Ejemplo 7 — Bitartrato de *N*-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



15 A una mezcla en agitación de Intermedio A5 (12,53g, 1 equiv) y diisopropiletilamina (18,82ml, 3 equiv), en THF seco (125ml) en una atmósfera de argón, se añadió, en una porción, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (16,65g, 1,5 equiv). Una disolución del Int. E21 (12,4g, 1 equiv), en N-metilpirrolidona seca (25ml) y THF seco (100ml) se añadió entonces gota a gota durante 1,5h. Después de 72h, se evaporaron los disolventes
 20 a presión reducida, y el residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, cloruro de amonio acuoso y luego bicarbonato de sodio acuoso, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se cromatografió (sílice fina, amoníaco 2M en metanol/diclorometano), y el producto obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con hidróxido de sodio 0,5M acuoso,
 25 luego salmuera, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. La cristalización y luego la cristalización en acetonitrilo dio la base libre, 10,75g. Este material (10,69g, 1 equiv), junto con ácido L-tartárico (2,39g, 1 equiv) se disolvió en metanol (50ml) y se evaporó hasta un sirope espeso que se trituró con éter para dar la sal de bitartrato como un sólido blanquecino (12,4g). ¹H NMR (d₆-

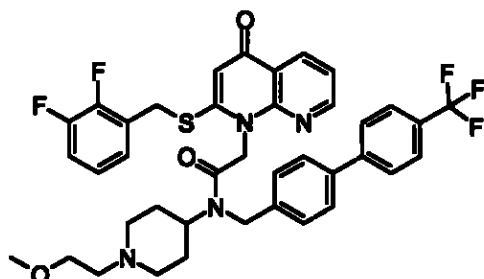
DMSO), δ 1,58-1,66 y 1,80-2,05 (4H, m), 2,40-2,65 (5H, m), 2,93-3,19 (6H, m), 4,15 (2H, s), 4,16-4,38 (1H, m), 4,62, 4,88, 5,42, 5,68 (4H, 4x s), 6,00, 6,03 (1H, 2x s), 7,10-7,97 (12H, m), 8,48 (1H, m), 8,82-8,90 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 675; $C_{38}H_{39}F_5N_4O_2$ requiere 674.

Ejemplo 8 — *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il)-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



A una mezcla en agitación de Int. A42 (14,12g, 1 equiv) y diisopropiletilamina (18,82ml, 3 equiv) en THF seco (125ml) en una atmósfera de argón, se añadió, en una porción, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (16,65g, 1,5 equiv). Una disolución del Int. E21 (12,4g, 1 equiv), en *N*-metilpirrolidona seca (25ml) y y THF seco (100ml) se añadió entonces gota a gota durante 1,5h. Después de 16h, se evaporaron los disolventes a presión reducida y y el residuo se trató con ácido clorhídrico 1M (200ml) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1M (200ml), salmuera, 2x hidróxido de sodio 2M, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se cromatografió (sílice fina, amoníaco 2M en metanol/diclorometano) y el aceite obtenido se disolvió en éter y se dejó cristalizar y luego recrystalizar en diclorometano / éter, rendimiento Se recrystalizaron 11,98g (base libre). 13,64g del compuesto del título, formado de la misma manera como antes, en acetato de *n*-butilo caliente (70ml) para dar el compuesto del título cristalino (11,5g). ^1H NMR (CD_3OD), δ 1,6-2,35 (6H, m), 2,45-2,65 (2H, 2xm), 2,9-3,12 (4H, m), 3,12-3,35 (5H), 3,4-3,55 (2H, 2xt), 4,17 + 4,40 (1H, 2xm), 4,71 + 4,93 (2H, s), 5,3-6,0 (2H, br), 6,26 + 6,31 (1H, 2xs), 7,0-7,35 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, d), 7,45-7,6 (2H, m), 7,6-7,9 (6H, m), 8,61 (1H, br t), 8,87 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 719, $C_{40}H_{39}F_5N_4O_3$ requiere 718.

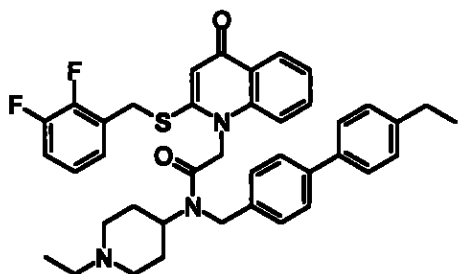
Ejemplo 9 — Bitartrato de *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il)-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



La base libre se preparó a partir de Int. E34 y Int. A42 por el método del Ejemplo 7. La cromatografía (EtOAc / acetona/MeOH 9:1) dio la base libre. ^1H -NMR (d_6 -DMSO) (mezcla de

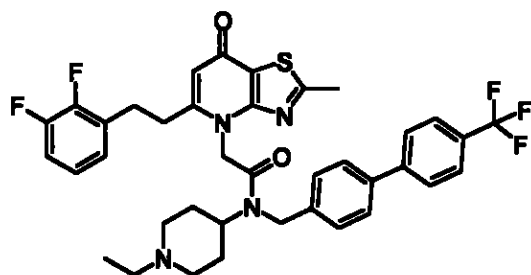
rotámeros ~1:1): 1,55 (1H, br d, 11Hz), 1,75-1,9 (4H, m), 2,15 (0,5H, t, J=8Hz), 2,3 (1H, br t, J=12Hz), 2,4 (1H, br t, J=11Hz), 2,66 (2H, m), 3,06 (2H, br t, 12Hz), 3,2 (1,5H, s), 3,25 (1,5H, s), 3,3 (0,5H, t, J=7Hz), 3,45 (2H, m), 4,1 (0,5H, m), 4,2 (2H, s), 4,25 (0,5H, m), 4,5 (1H, s), 4,59 (2H, br s), 4,8 (1H, s), 5,45 (1H, br), 5,75 (1H, br), 6,35 (0,5H, s), 6,38 (0,5H, s), 7,16 (1H, m), 7,2-7,4 (4H, m), 7,6 (2H, d, J=8Hz), 7,7 (5H, m), 8,5 (1H, m), 8,7 (2H, br), 8,82 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 737; C₃₉H₃₇F₃N₄O₃S requiere 736.

Ejemplo 10 — Bitartrato de *N*-(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida



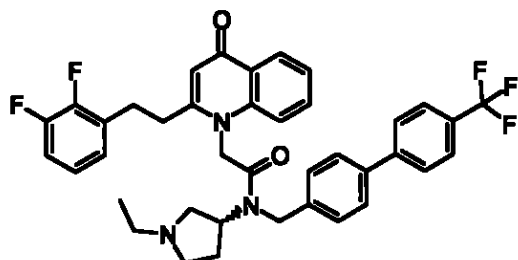
La base libre se preparó a partir de Int. E1 y Int. A29 por el método del Ejemplo 1, excepto que se usa DMF como disolvente en lugar de diclorometano. La sal de bitartrato se formó como en el Ejemplo 1. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 1,07 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,70-1,91 (4H, m), 2,37 (2H, m), 2,66 (4H, m), 3,20 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,44 (3H, m), 4,70 (2H, m), 5,34 (2H, m), 6,27, 6,33 (1H, 2x s), 7,11- 7,76 (14H, m), 8,14 (1H, m); MS (APCI) encontrado (M+1) = 666; C₄₀H₄₁F₂N₃O₂S requiere 665.

Ejemplo 11 — Bitartrato de *N*-(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7*H*-tiazolo[4,5-*b*]piridin-4-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



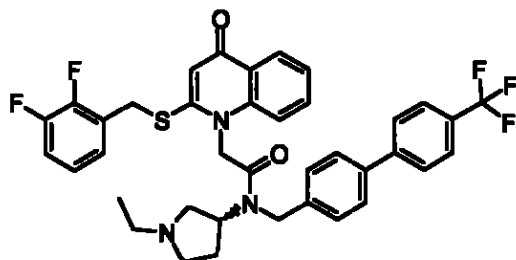
Preparado a partir del intermedio E28 (0,15g) y el intermedio A40 (0,149g) usando HATU (0,188g) y diisopropilamina (0,172ml), seguido de la formación de la sal de bitartrato como en el Ejemplo 1. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 0,95-1,15 (3H, m), 1,6-2,1 (4H, m), 2,84 (3H, 2xs), 2,3-3,25 (10H, m), 4,14 (2H, s), 4,05-4,4 (1H, 2xm), 4,62 + 4,83 (2H, 2xbr s), 5,37 + 5,62 (2H, 2xbr s), 6,02 + 6,05 (1H 2x s), 7,05-7,4 (4H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,7-8,0 (5H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 709; C₃₈H₃₇F₅N₄O₂S requiere 708.

Ejemplo 12 — Bitartrato de (±)*N*-(1-Etilpirrolidin-3-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



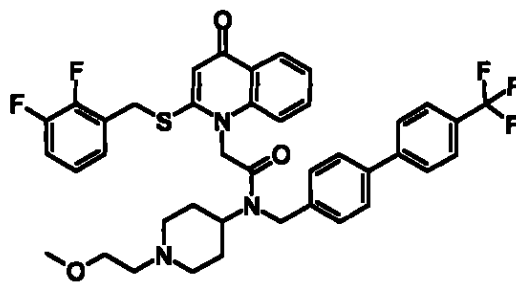
Preparado a partir del intermedio E2 (0,295g) y A23 (0,30g) usando HATU (0,395g) y diisopropilamina (0,3ml), seguido de la formación de la sal de bitartrato como en el Ejemplo 1. Los detalles espectrales de la base libre se dan más abajo. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,0-1,2 (3H, m), 1,8-2,15 (1H, m), 2,15-3,15 (11H, m), 4,6-5,2 (5H, m), 6,14 + 6,24 (1H, 2xs), 6,8-7,8 (14H, m), 8,25-8,45 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 674; C₃₉H₃₆F₅N₃O₂ requiere 673.

Ejemplo 13 — Bitartrato de (±)*N*-(1-Etilpirrolidin-3-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



Preparado a partir del intermedio E1 (0,312g) y A23 (0,30g) usando HATU (0,395g) y diisopropilamina (0,3ml), seguido de la formación de la sal de bitartrato como en el Ejemplo 1. Los detalles espectrales de la base libre se dan más abajo. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,95-1,35 (3H, m), 1,8-2,8 (6H, m), 2,8-3,1 (2H, m), 4,19 + 4,25 (2H, 2xs), 4,5-5,5 (5H, m), 6,36 + 6,43 (1H, 2xs), 6,85-7,2 (4H, m), 7,2-7,85 (10H, m), 8,25-8,5 (1H, m).

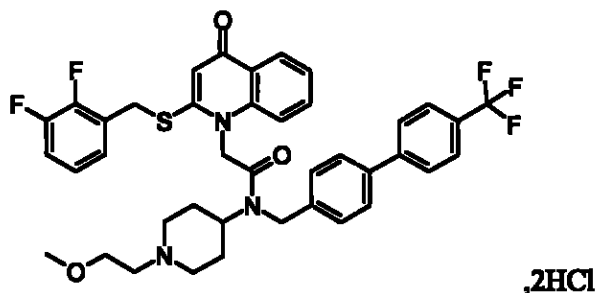
Ejemplo 14 — Bitartrato de *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



.C₄H₆O₆

El Ejemplo 5 se convirtió en el bitartrato por el método del ejemplo 1.

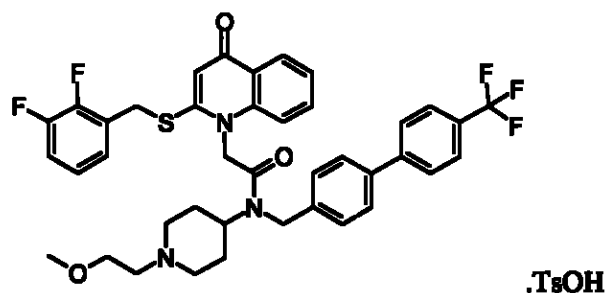
Ejemplo 15 — Dihidrocloreuro de *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



El Ejemplo 5 (1,0g) se disolvió en isopropanol (10ml) y se añadió HCl 1M en éter dietílico (4ml).

- 5 Se formó un precipitado espeso. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en isopropanol (10ml) con calefacción. Al enfriar, se formó un precipitado espeso que se filtró y se secó. Se recrystalizaron 0,2g de este material en más isopropanol (10ml) para dar el compuesto del título (0,132g). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 1,9-2,6 (4H, m), 3,0-3,5 (4H, m), 3,36 + 3,41 (3H, 2xs), 3,5-3,8 (4H, m), 7,0-7,5 (4H, m), 7,5-7,65 (3H, m), 7,65-7,85 (5H, m), 7,9-8,2 (2H, m), 8,4-8,55 (1H, m).

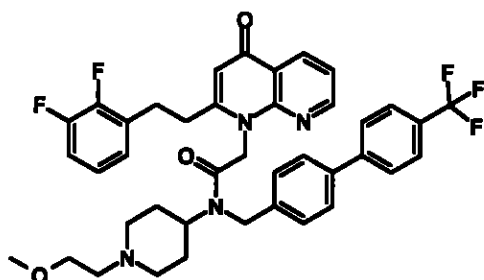
10 Ejemplo 16 — Mono-para-toluenosulfonato de *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



A una disolución de ejemplo 5 (1,0g) en tetrahidrofurano (THF) (10ml) se añadió una disolución del ácido paratoluenosulfónico monohidratado (1 equiv) en THF (5ml), y la mezcla se agitó a 0°C.

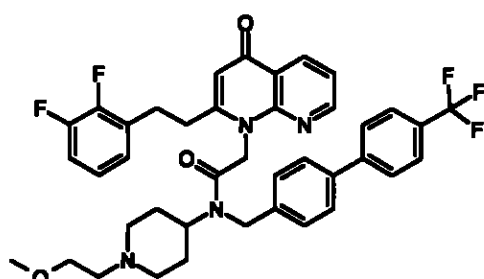
- 15 Después de 18h, se añadió más THF y la mezcla se filtró y se secó para dar un sólido (0,87g). 0,7g de este material se disolvió en THF (9ml) y se dejó a 0°C durante 18h. El sólido formado se filtró y se lavó con más THF (2ml), y se secó para dar el compuesto del título como una sal cristalina (0,67g). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 1,9-2,4 (4H, m), 2,31 (3H, s), 3,0-3,45 (7H, m's), 3,5-3,75 (4H, m), 4,3-4,55 (3H, m), 4,6-5,0 (2H, m), 5,40 + 5,73 (2H, 2xs), 6,47 (1H, s), 6,95-7,3 (5H, m), 7,3-7,85 (13H, m) 8,2-8,35 (1H, m).
- 20

Ejemplo 17 — Bitartrato de *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



- Se disolvió en metanol (50ml) el Ejemplo 8 (8g, 1 equiv) junto con ácido L-tartárico (1,67g, 1 equiv) y se evaporó hasta un sirope espeso que se trituró con éter para dar la sal de bitartrato como un sólido blanquecino (9,54g). ¹H NMR (CD₃OD), δ 1,53-1,64 y 1,70-1,87 (4H, m), 2,15-2,43 y 2,55-2,69 (4H, m), 2,93-3,50 (11H, m), 4,05-4,32 (1H, m), 4,19 (2H, s), 4,61, 4,87, 5,42, 5,67 (4H, 4x s), 6,08, 6,11 (1H, 2x s), 7,09-7,94 (12H, m), 8,49 (1H, m), 8,82-8,90 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 719, C₄₀H₃₉F₅N₄O₃ requiere 718.

- Ejemplo 18 — Monohidrocioruro de *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida**

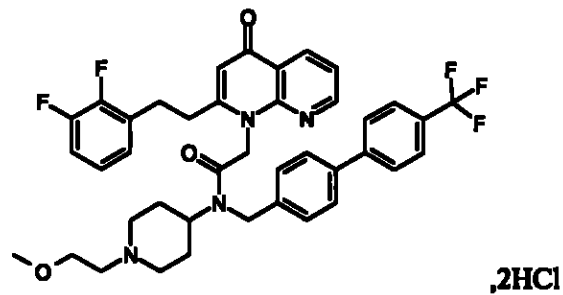


.HCl

- El Ejemplo 8 (0,5g) en metiletilcetona (4ml) se mezcló con HCl 4M en dioxano (0,174ml). Después de 18h a 0°C, se separó una pequeña cantidad de sólido por filtración. Los licores madre se evaporaron a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetona (4ml). El sólido así formado se recrystalizó en acetona para dar el compuesto del título (0,336g). ¹H NMR (CD₃OD), δ 1,85-2,5 (4H, m), 2,95-3,15 (4H, br), 3,15-3,5 (7H, ss +m), 3,8 (4H, m), 4,38 + 4,61 (1H, br m), 4,74 + 4,97 (2H, 2xs), 5,4-6,0 (2H, br), 6,29 (1H, s), 7,0-7,25 (3H, m), 7,3-7,65 (2H, m), 7,65-7,9 (7H, m), 8,6-8,7 (1H, m), 8,8-8,9 (1H, m).

84
81

Ejemplo 19 — Dihidrocloruro de *N*-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



El Ejemplo 8 (0,321g) en etanol (3ml) se agitó toda la noche con HCl 4M en dioxano (0,25ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar el compuesto del título (0,31g).
¹H NMR (CD₃OD), δ 1,8-2,55 (4H, m), 3,0-3,8 (15H, m), 4,15-5,1 (3H, m), 5,6-6,6 (2H, br), 6,94 + 6,97 (1H, 2xs), 7,0-7,25 (3H, m), 7,3-7,95 (9H, m), 8,8-8,95 (1H, m), 9,15-9,25 (1H, m).

Los siguientes Ejemplos se obtuvieron por el método general del Ejemplo 1, usando un disolvente apropiado tal como dimetilformamida o diclorometano:

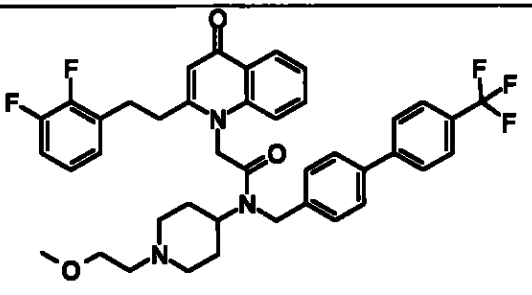
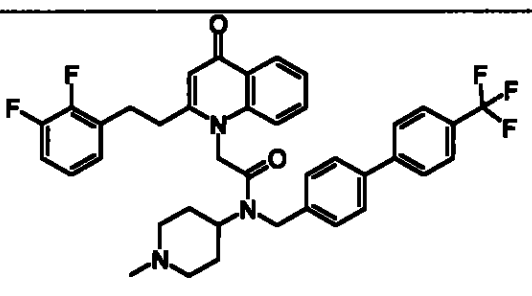
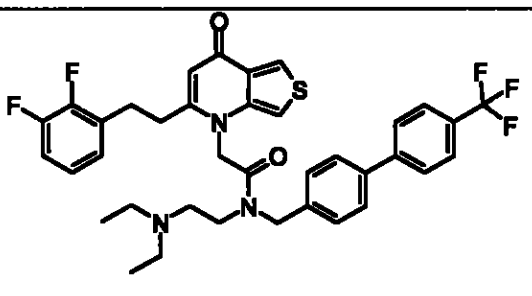
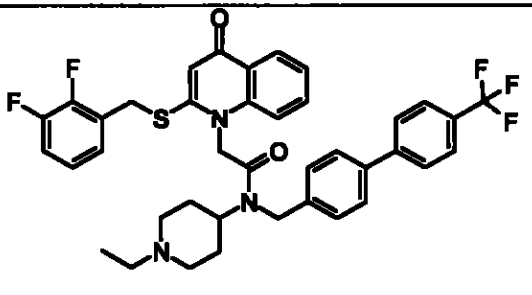
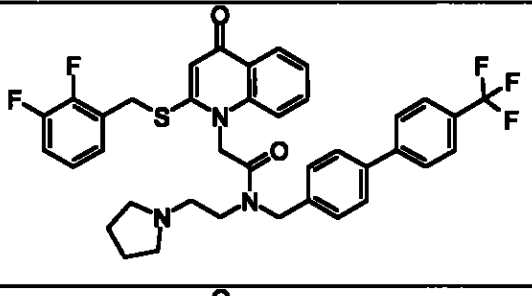
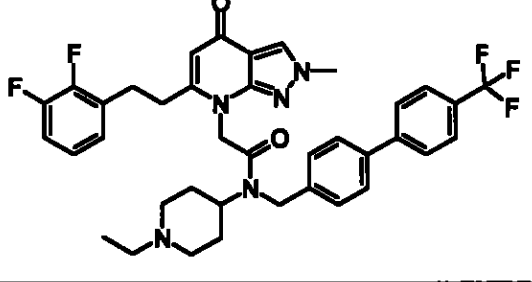
10

Ej. No.	Precursores	Estructura	Nombre
20	Int. E3 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Diethylaminoetil)-2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
21	Int. E4 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Diethylaminoetil)-2-[2-(4-fluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida
22	Int. E12 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Diethylaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida

23	Int. E5 Int. A2		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
24	Int. E6 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
25	Int. E8 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
26	Int. E9 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(3-clorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
27	Int E21 Int A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il)]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
28	Int E21 Int A40		<i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il)]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
29	Int. E2 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

30	Int. E2 Int. A22		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Pirrolidin-1-ilet)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
31	Int. E2 Int. A41		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
32	Int. E2 Int. A20		Bitartrato de <i>N</i> -(2-piperidin-1-ilet)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
33	Int. E22 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorobenciltio)-7-fluoro-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
34	Int. E26 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-5-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7 <i>H</i> -tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-4-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
35	Int. E24 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-5,6-dimetil-4-oxo-4 <i>H</i> -piridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
36	Int. E23 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-5-etil-4-oxo-4 <i>H</i> -piridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

87
84

37	Int. E2 Int. A42		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
38	Int. E2 Int. A5		Bitartrato de <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
39	Int. E27 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -tieno[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
40	Int. E1 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
41	Int. E1 Int. A22		Bitartrato de <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-iletil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
42	Int. E30 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-7-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

43	Int. E1 Int. A41		Bitartrato de <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)acetamida
44	Int. E2 Int. A25		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-ilmetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)acetamida
45	Int. E1 Int. A24		Bitartrato de <i>N</i> -(3-Dietilaminopropil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
46	Int. E2 Int. A32		Bitartrato de <i>N</i> -(4-pirrolidin-1-il)butil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
47	Int. E2 Int. A24		Bitartrato de <i>N</i> -(3-Dietilaminopropil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
48	Int. E1 Int. A32		Bitartrato de <i>N</i> -(4-pirrolidin-1-il)butil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

49	Int. E25 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[5-(2,3-difluorobenciltio)-7-oxo-7H-tien[3,2-b]piridin-4-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
50	Int. E28 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7H-tiazolo[4,5-b]piridin-4-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
51	Int. E1 Int. A27		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida
52	Int. E2 Int. A27		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida
53	Int. E1 Int. A28		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-isopropilbifenil-4-ilmetil)acetamida
54	Int. E2 Int. A28		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-isopropilbifenil-4-ilmetil)acetamida
55	Int. E34 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

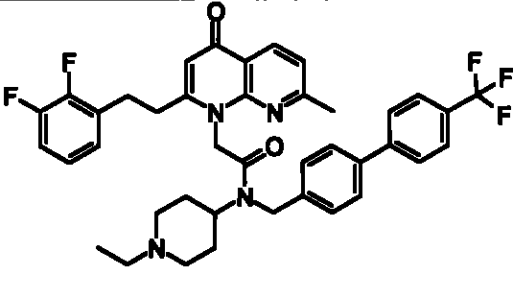
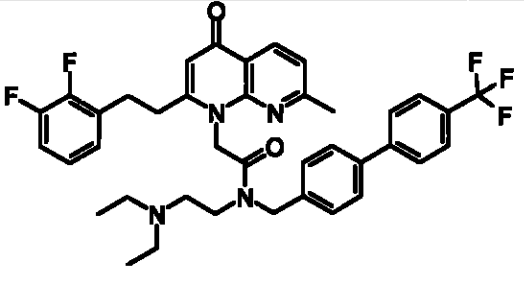
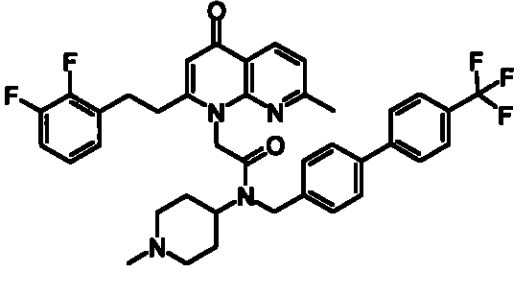
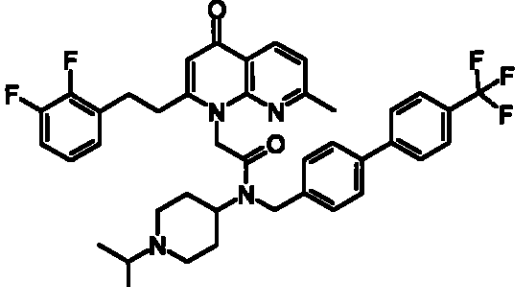
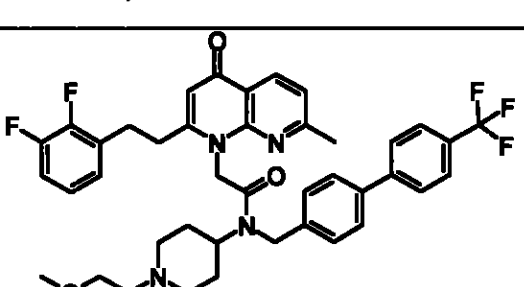
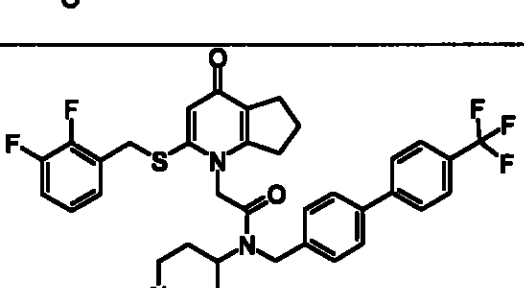
56	Int. E34 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
57	Int. E2 Int. A26		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-metilbifenil-4-ilmetil)acetamida
58	Int. E1 Int. A26		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-metilbifenil-4-ilmetil)acetamida
59	Int. E2 Int. A43		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etoxicarbonilmetilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
60	Int. E21 Int. A41		Bitartrato de <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
61	Int. E1 Int. A30		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(3',4'-dimetilbifenil-4-ilmetil)acetamida

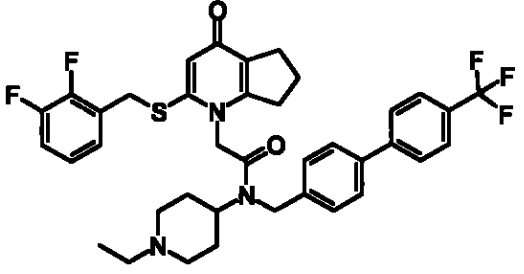
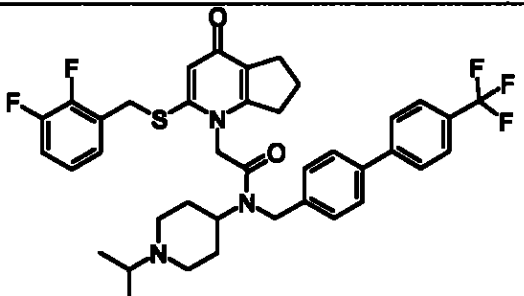
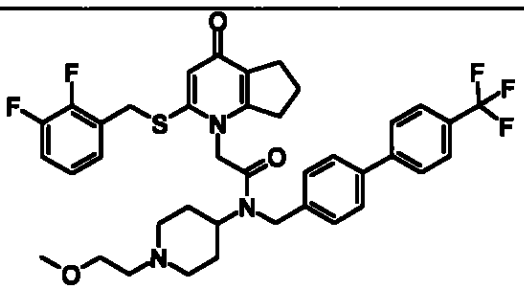
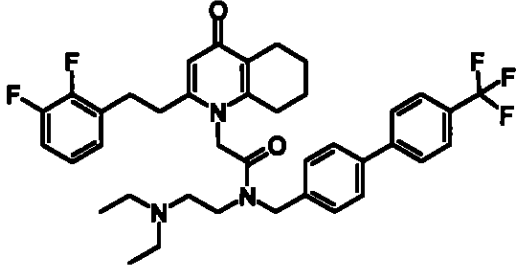
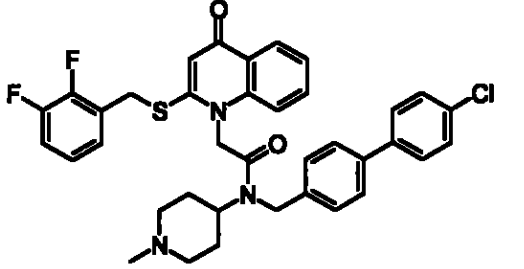
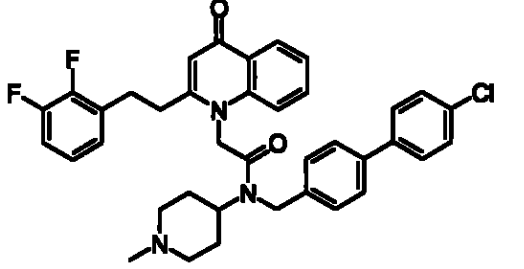
91
88

62	Int. E21 Int. A48		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
63	Int. E1 Int. A31		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(3',4'-difluorobifenil-4-ilmetil)acetamida
64	Int. E35 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[6-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -tieno[2,3-b]piridin-7-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
65	Int. E34 Int. A5		Bitartrato de <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
66	Int. E2 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
67	Int. E29 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-[6-(2,3-difluorobenciltio)-2-metil-4-oxo-2,4-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

68	Int. E31 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-etil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-b]piridin-7-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
69	Int. E32 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-isopropil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-b]piridin-7-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
70	Int. E2 Int. A29		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida
71	Int. E28 Int. A41		Bitartrato de <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7 <i>H</i> -tiazolo[4,5-b]piridin-4-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
72	Int. E28 Int. A42		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-7 <i>H</i> -tiazolo[4,5-b]piridin-4-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
73	Int. E36 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

74	Int. E36 Int. A5		Bitartrato de <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
75	Int. E36 Int. A42		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
76	Int. E36 Int. A41		<i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
77	Int. E13 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-7-oxo-2,7-dihidropirazolo[4,3-b]piridin-4-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
78	Int. E14 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[5-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-1-metil-7-oxo-1,7-dihidropirazolo[4,3-b]piridin-4-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
79	Int. E36 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

80	Int. E33 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
81	Int. E33 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
82	Int. E33 Int. A5		Bitartrato de <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
83	Int. E33 Int. A41		Bitartrato de <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
84	Int. E33 Int. A42		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
85	Int. E12 Int. A5		Bitartrato de <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

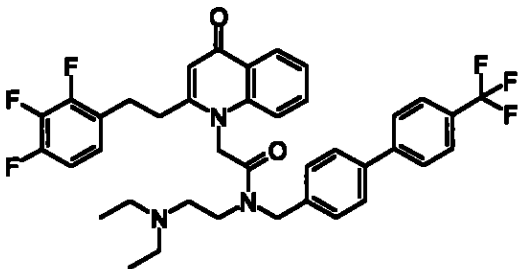
86	Int. E12 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
87	Int. E12 Int. A41		Bitartrato de <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
88	Int. E12 Int. A42		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
89	Int. E37 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-tetrametilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
90	Int. E1 Int. A45		Bitartrato de <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
91	Int. E2 Int. A45		Bitartrato de <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida

92	Int. E2 Int. A44		Bitartrato de <i>N</i> -(1-Etilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
93	Int. E2 Int. A47		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
94	Int. E2 Int. A46		Bitartrato de <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
95	Int. E30 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
96	Int. E34 Int. A48		<i>N</i> -(1-(<i>t</i> -butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
97	Int. E38 Int. A40		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-(2-metoxietil)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirazolo[3,4-b]piridin-7-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

Los siguientes intermedios se prepararon por el método del Ejemplo 1, pero no se incluyeron en los ensayos biológicos:

No.	Precursores	Estructura	Nombre
F1	Int. E1 Int. A48		<i>N</i> -(1-(<i>t</i> -butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
F2	Int. E2 Int. A48		<i>N</i> -(1-(<i>t</i> -butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
F3	Int. E36 Int. A48		<i>N</i> -(1-(<i>t</i> -butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenepiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
F4	Int. E1 Int. A33		<i>N</i> -(2-(<i>N'</i> -etil- <i>N'</i> -(<i>t</i> -butoxicarbonil)-aminoetil)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
F5	Int. E2 Int. A33		<i>N</i> -(2-(<i>N'</i> -etil- <i>N'</i> -(<i>t</i> -butoxicarbonil)-aminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

Ejemplo 99 — Bitartrato de *N*-(2-Dietilaminoetil)-2-[4-oxo-2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)acetamida

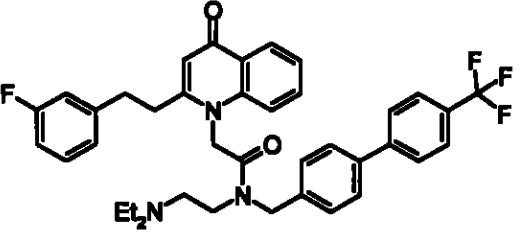


Una disolución de la *N,N*-dietil-*N'*-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (0,242g, 0,69mmol) (Int. A2), 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida (0,265g, 1,39mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,02g), ácido 2-(4-oxo-2-[2-(2,3,4-trifluorofenil)etil]-4*H*-quinolin-1-il)acético (Int. E10) (0,25, 0,69mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,15ml, 0,86mmol) en diclorometano (5ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (cartucho de sílice 10g, diclorometano- acetona 50%/ diclorometano), y se trituró con hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,23g, 47%). ¹H-NMR (d6 DMSO, mezcla de rotámeros) δ 0,89-0,98 (6H, m), 2,33-2,67 (6H, m), 2,84-3,00 (4H, m), 3,45-3,61 (2H, m), 4,67/4,92 (2H, 2x s), 5,24/5,50 (2H, 2x s), 6,02/6,05 (1H, 2x s), 7,19-7,20 (4H, m), 7,51-7,88 (9H, m), 8,16 (1H, t); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 694; C₃₉H₃₇F₆N₃O₂ requiere 693.

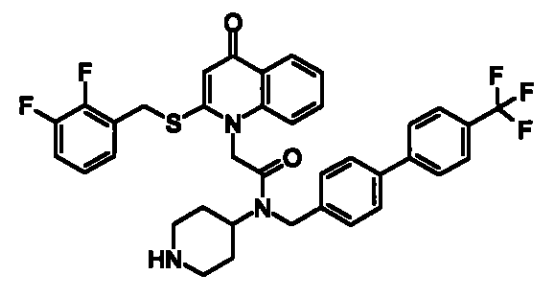
Se añadió ácido *d*-tartárico (0,028g, 0,19mmol) a una disolución de la base libre (0,13g, 0,19mmol) en metanol (5ml) con agitación. La disolución resultante se evaporó para dar la sal (0,158g). ¹H-NMR (d6 DMSO, mezcla de rotámeros) δ 1,00 (6H, br s), 2,51-2,97 (10H, m), 3,64 (2H, br s), 4,23 (2H, br s), 4,67/4,93 (2H, 2x s), 5,28/5,50 (2H, 2x s), 6,05 (1H, br s) 7,23-7,83 (13H, m), 8,17 (1H, s); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 694; C₃₉H₃₇F₆N₃O₇ requiere 693.

Los siguientes compuestos se prepararon por el método del Ejemplo 99

Ej. No.	Precursores	Estructura	Nombre
100	Int. E7 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida

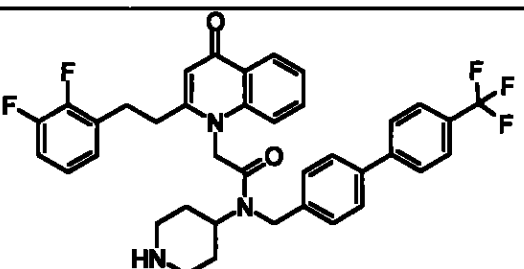
101	Int. E11 Int. A2		Bitartrato de <i>N</i> -(2-Diethylaminoetil)-2-[2-(2-(3-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
-----	---------------------	--	---

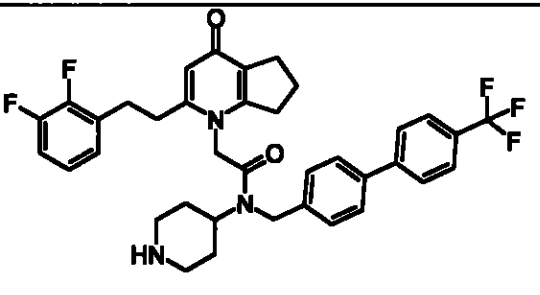
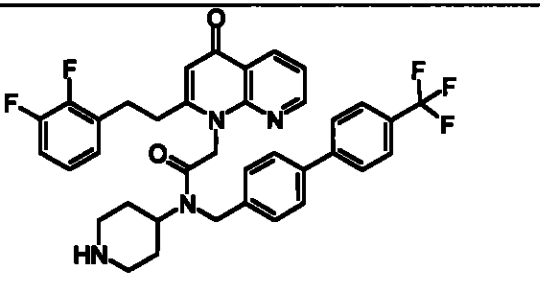
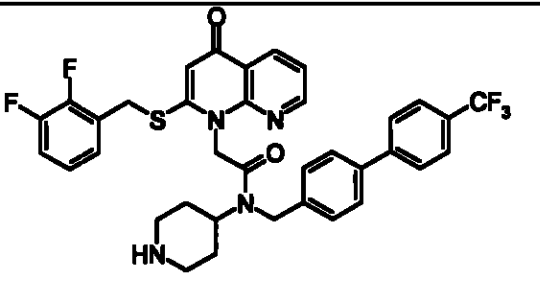
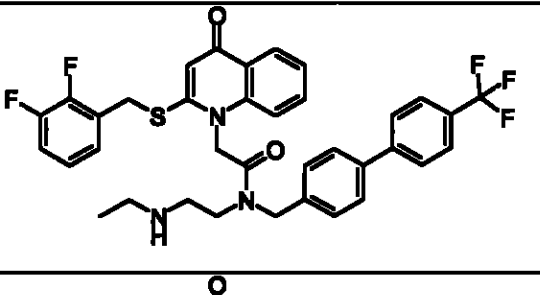
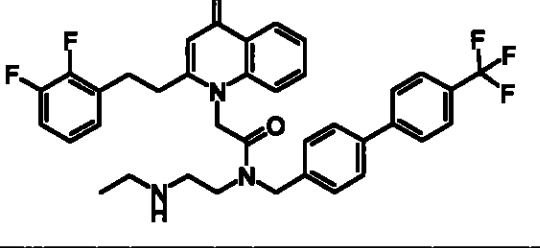
Ejemplo 105 — Bitartrato de *N*-(piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



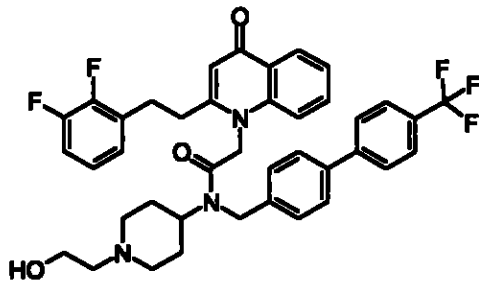
Al intermedio F1 (0,55g) en diclorometano (6ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,5ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2h, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió éter dietílico. El sólido así formado se filtró y se lavó con éter dietílico para dar un sólido que se repartió entre bicarbonato de sodio diluido y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con más diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre K₂CO₃, se filtraron y se evaporaron a presión reducida hasta un sólido (0,42g). Esta base libre (0,42g) se disolvió en metanol (10ml), se añadió ácido tartárico(0,044g), la mezcla se agitó durante 5min y luego se evaporó a presión reducida. La trituración con éter dio la sal de bitartrato como un sólido blanquecino (0,46g).
¹H-NMR (d6 DMSO, mezcla de rotámeros) δ 1,6-2,05 (4H, m), 2,7-3,05 (2H, m), 3,1-3,4 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,1-5,8 (7H, br ms), 6,27 + 6,32 (1H, 2xs), 7,05 + 7,55 (6H, m), 7,55-7,95 (8H, m), 8,14 (1H, dt); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 678; C₃₇H₃₂F₃N₃O₂S requiere 677.

Los siguientes ejemplos se prepararon por el método del Ejemplo 105:

Ej. No.	Precursores	Estructura	Nombre
106	Int. F2		Bitartrato de <i>N</i> -(piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

107	Int. F3		Bitartrato de <i>N</i> -(piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-5,6-trimetilenpiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
108	Ejemplo 62		Bitartrato de <i>N</i> -(piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
109	Ejemplo 96		Trifluoroacetato de <i>N</i> -(piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -[1,8]naftiridin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-acetamida
110	Int. F4		<i>N</i> -(2-etilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
111	Int. F5		<i>N</i> -(2-etilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

Ejemplo 115 — Bitartrato de *N*-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



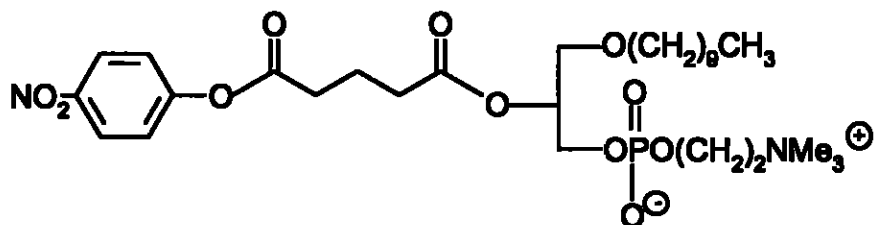
Se calentó a reflujo en argón toda la noche una mezcla del Ejemplo 59 (0,18g, 1 equiv), borohidruro de litio (0,12ml, 2M en THF, 1 equiv) y THF seco (2ml), luego se añadió una porción adicional de 0,06ml disolución de borohidruro de litio, y se continuó la calefacción durante 4h. La evaporación,

tratamiento acuoso y la cromatografía (sílice, 0-10% metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (0,06g). El bitartrato se preparó como en el Ejemplo 1. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, mezcla de rotámeros) δ 1,5-2,1 (4H, m), 2,5-3,65 (12H, m), 4,15 (2H, s), 3,85-5,8 (5H, br m), 6,01 + 6,06 (1H, 2xs), 7,0-7,95 (14H, m), 8,05-8,2 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) = 704; $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$ requiere 703.

Datos biológicos

1. Examen para determinar la inhibición de la Lp-PLA₂.

- 10 La actividad de la enzima se determinó midiendo la velocidad de renovación del sustrato artificial (A) a 37°C en tampón HEPES (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico) 50mM que contiene NaCl 150mM, pH 7,4.



(A)

Los ensayos se realizaron en placas de valoración de 96 pocillos.

- Se purificó LpPLA2 recombinante hasta homogeneidad a partir de células Sf9 infectadas con baculovirus, usando una cromatografía de columna con afinidad por sefarosa azul, quelante de cinc, y una columna de intercambio aniónico. Después de la purificación y ultra-filtración, la enzima se almacenó a 6mg/ml a 4°C. Las placas de ensayo del compuesto o vehículo, más el tampón, se ajustaron, usando aparatos robotizados automatizados, a un volumen de 170 μl . La reacción se inició por adición de 20 μl de 10x sustrato (A) para dar una concentración final de sustrato de 20 μM y 10 μl de enzima diluida hasta una concentración final de LpPLA2 de 0,2 nM.

- 25 La reacción se siguió a 405 nm y 37 °C durante 20 minutos usando un lector de placas con mezclamiento automático. La velocidad de reacción se midió como la velocidad de cambio de absorbancia.

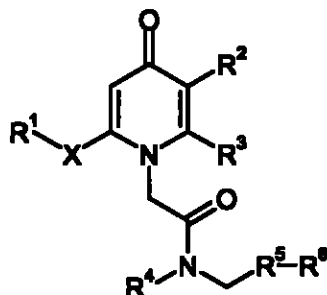
Resultados

30

Los compuestos descritos en los Ejemplos se ensayaron como se describe anteriormente y tuvieron unos valores de IC₅₀ en el intervalo de <0,1 a 100 nM.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

R¹ es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C₍₁₋₆₎, alcoxi C₍₁₋₆₎, alquiltio C₍₁₋₆₎, hidroxilo, halógeno, CN, y mono a perfluoroalquilo C₍₁₋₄₎, mono a perfluoro-alcoxiC₍₁₋₄₎arilo, y arilalquilo C₍₁₋₄₎;

R² es halógeno, alquilo C₍₁₋₃₎, alcoxi C₍₁₋₃₎, hidroxialquilo C₍₁₋₃₎, alquiltio C₍₁₋₃₎, alquilsulfinilo C₍₁₋₃₎, aminoalquilo C₍₁₋₃₎, mono- o di-alquilC₍₁₋₃₎aminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquilC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alcoxiC₍₁₋₃₎alquilC₍₁₋₃₎carbonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquilC₍₁₋₃₎sulfonilaminoalquiloC₍₁₋₃₎, alquilC₍₁₋₃₎carboxi, alquilC₍₁₋₃₎carboxialquiloC₍₁₋₃₎, y

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₍₁₋₃₎, o hidroxialquilo C₍₁₋₃₎; o

R² y R³ junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo carbocíclico condensado de 5- o 6-miembros; o

R² y R³ junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo benzo o heteroarílico condensado, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎, ciano, alcoxiC₍₁₋₃₎-alquiloC₍₁₋₃₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, o alquilC₍₁₋₄₎tio, o mono a perfluoroalquilo C₍₁₋₄₎;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₍₁₋₆₎ que puede estar sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, OR⁷, COR⁷, carboxi, COOR⁷, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁷COR⁸, mono- o di-(hidroxialquilC₍₁₋₆₎)amino y N-hidroxialquilC₍₁₋₆₎-N-alquilC₍₁₋₆₎amino; o

R⁴ es Het-alquiloC₍₀₋₄₎ en el que Het es un anillo heterocíclico de 5- a 7-miembros que comprende N y opcionalmente O ó S, y en el que N puede estar sustituido con COR⁷, COOR⁷, CONR⁹R¹⁰, o alquilo C₍₁₋₆₎ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, OR⁷, COR⁷, carboxi, COOR⁷, CONR⁹R¹⁰ o NR⁹R¹⁰, por ejemplo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo;

R⁵ es un arilo o un anillo heteroarílico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo C₍₁₋₆₎, alcoxi C₍₁₋₆₎, alquilC₍₁₋₆₎tio, arilalcoxiC₍₁₋₆₎, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁷, carboxi, COOR⁷, NR⁷COR⁸, CONR⁹R¹⁰,

$\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, NR^9R^{10} , mono a perfluoroalquilo $\text{C}_{(1-4)}$ y mono a perfluoroalcoxi $\text{C}_{(1-4)}$;

R^6 es un arilo o un anillo heteroarílico que está además opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de alquilo $\text{C}_{(1-6)}$, alcoxi $\text{C}_{(1-6)}$, alquil $\text{C}_{(1-6)}$ tio, alquil $\text{C}_{(1-6)}$ sulfonilo, arilalcoxi $\text{C}_{(1-6)}$, hidroxí, halógeno, CN , COR^7 , carboxi, COOR^7 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^7COR^8 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, NR^9R^{10} , mono a perfluoroalquilo $\text{C}_{(1-4)}$ y mono a perfluoro-alcoxi $\text{C}_{(1-4)}$, o alquilo $\text{C}_{(5-10)}$;

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_{(1-12)}$, por ejemplo alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ (v.g. metilo o etilo);

R^9 y R^{10} que pueden ser iguales o diferentes se seleccionan cada uno de hidrógeno, o alquilo $\text{C}_{(1-12)}$, o R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5- a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxí, oxo, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, alquil $\text{C}_{(1-4)}$ carboxi, arilo, v.g. fenilo, o aralquilo, v.g. bencilo, por ejemplo, morfolina o piperazina; y

X es un grupo alquileno $\text{C}_{(2-4)}$ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo y etilo), $\text{CH}=\text{CH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{O}$ en las que n es 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $\text{C}_{(1-6)}$, trifluorometilo, alcoxi $\text{C}_{(1-6)}$.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos forman un anillo de tiazolilo condensado sustituido con metilo, o un anillo carbocíclico condensado de 5-miembros (ciclopentenilo) o un anillo benzo, pirido, tieno o pirazolo condensado.

4. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^4 se selecciona del grupo que consta de 2-(dietilamino)etilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^5 es fenilo.

6. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^6 es fenilo sustituido con trifluorometilo o etilo en la posición 4.

7. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^5 y R^6 juntos forman un 4-(fenil)fenilo o un sustituyente 2-(fenil)piridinilo en el que el anillo fenílico

alejado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4.

8. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es alquilenos $C_{(2-4)}$ o CH_2S .

9. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^1 es fenilo sustituido con 2,3-difluoro; R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo condensado carbocíclico de 5-miembros (ciclopentenilo), o un anillo benzo o pirido condensado; R^4 es 2-(dietilamino)etilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo; R^5 es fenilo; R^6 es fenilo sustituido con etilo o trifluorometilo en la posición 4; y X es $(CH_2)_2$.

10. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^1 es fenilo sustituido con 2,3-difluoro; R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo tiazolilo condensado sustituido con metilo, o un anillo benzo o pirido condensado; R^4 es 2-(dietilamino)etilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 1-etilpirrolidin-3-ilo; R^5 es fenilo; R^6 es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4; y X es $(CH_2)_2$.

11. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^1 es fenilo sustituido con 2,3-difluoro; R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono del anillo de piridona a los que están unidos, forman un anillo benzo o pirido condensado; R^4 es 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo; R^5 y R^6 juntos forman un sustituyente 4-(fenil)fenilo en el que el anillo fenílico alejado está sustituido con trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4; y X es $(CH_2)_2$.

12. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y según se nombra en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 115.

13. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de

N-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-[1,8]naftiridin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;

o una de sus sales farmacéticamente aceptables, en particular la sal de bitartrato, hidrocloreuro, dihidrocloreuro o paratoluenosulfonato.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para uso en terapia.

5

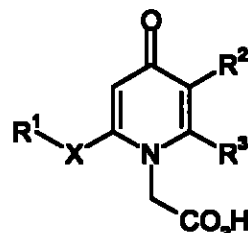
16. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar aterosclerosis.

10

17. Un método para tratar un estado de enfermedad asociado con actividad de la enzima Lp-PLA₂, método el cual implica tratar, a un paciente que lo necesite, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.

18. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, proceso el cual comprende hacer reaccionar un compuesto ácido de fórmula (II):

15



(II)

en la que X, R¹, R² y R³ son como se definen aquí anteriormente, con un compuesto de amina de fórmula (III):

20



(III)

en la que R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen aquí anteriormente; en condiciones de formación de amidas.

103

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente ☒ 1
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripcion de la invencion ☒ 27
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2 y 3

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISENO INDUSTRIAL ☐

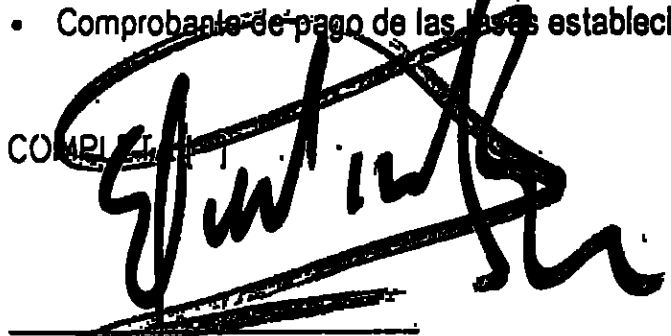
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseno Industrial. ☐
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representacion grafica y fotografica del Diseno Industrial o muestra del material que incorpora el diseno. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicacion de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representacion grafica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐



Firma Responsable



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C

Oficio N° 09078

ASUNTO:	Radicación N°	03-30695
	Solicitud internacional	PCT/EP01/11610
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enuncados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 OCT. 2003