



No. 11-063884-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:49:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

11-63884

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

TITULO: MODULADORES DE ARIL METIL BENZOQUINAZOLINONA
ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR M1

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Mayo de 2011

P2011/000098

20-06-2011

No Ex -

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063884-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:49:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 121

PETITORIO - FORMULARIO Ú

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000098

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.782.747

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/065060

Fecha

Noviembre 19, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/059773

Fecha

Mayo 27, 2010

6

Título (54) MODULADORES DE ARIL METIL BENZOQUINAZOLINONA
ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR M1

Clasificación Internacional (51) C07D 239/88; C07D 401/06; C07D 401/14; C07D
403/04; C07D 417/04; A61K 31/517; A61P 25/28.

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 20, 2008

(31) Número de Solicitud

61/199.740

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Mayo de 2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. **10-030-403**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.G
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

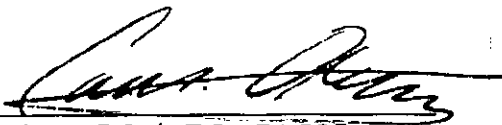
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/065060

Scott, D. KUDUK

126 East Lincoln Avenue Rahway,

NJ 07065-0907

Estados Unidos de America

Nacionalidad: Estadounidense ✓

Douglas C. BESHORE

126 East Lincoln Avenue Rahway,

NJ 07065-0907

Estados Unidos de America

Nacionalidad: Estadounidense ✓

Christina, Ng. DI MARCO

126 East Lincoln Avenue Rahway,

NJ 07065-0907

Estados Unidos de America

Nacionalidad: Estadounidense ✓

Thomas, J. GRESHOCK

126 East Lincoln Avenue Rahway,

NJ 07065-0907

Estados Unidos de America

Nacionalidad: Estadounidense ✓

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0048924

Bogotá D.C., Mayo 20 de 2011 - 16:30:31

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444403245	20/05/2011	4.568.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



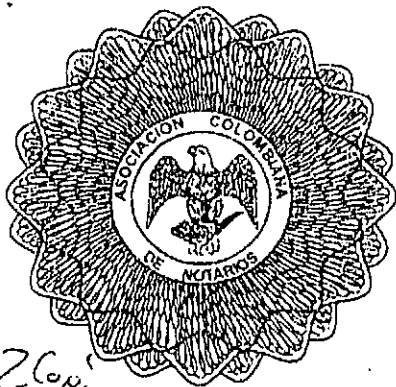
No. 11-063884- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:49:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 20 de 2011 - 16:30:32



2 (copias)

18 ENE 2010

.. ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0 0 2 6)
CERO CERO VEINTISEIS. /-----

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Quince ----- (15) días del mes de
Enero ----- del año dos mil diez -----
(2010), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

-----NOTARIA(O) CUARENTA Y
SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura
pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION POR CARLOS
REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK
LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA
CASTRO VELEZ -----

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577.-----

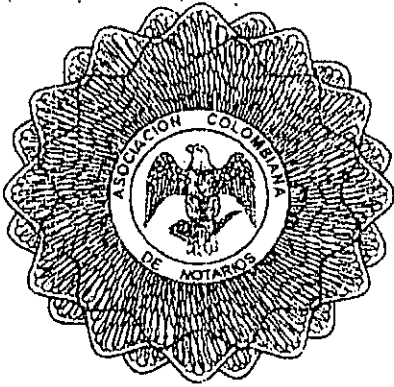
Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, JAMES IAN RAISBECK LLINAS
mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la
cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente, JUAN GUILLERMO MOURE
PEREZ, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la
cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente y NATALIA CASTRO VELEZ,
mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de
ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron:-----

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PRIMERO. - Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder, y sus traducciones el cual es del siguiente tenor: --

PODER GENERAL.-----

El suscrito, MERCK SHARP & DOHME, CORP domiciliado en 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la república de Bolivia, La República del Ecuador, la Republica del Perú y la Republica Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al



otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las

medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses- -----

Firma X (ilegible) Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents.-

Fecha November 19th 2009 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA.-----

Certificación Notarial- -----

En esta fecha, November 19 -----

El notario Público suscrito Certifica: -----

1. Que Mark R. Daniel mayor de edad y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA suscribió el documento que antecede -----

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP, -----

3. Que MERCK SHARP & DOHME con sede principal en 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden el objeto social. --

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.-----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos. (Sigue texto sin traducir)-----

Traducción oficial de un documento cuyo original está en

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

inglés.-----

APOSTILLA

(Convención de la Haya du 5 octubre 1961)

1. País: Distrito de Columbia Estados Unidos de América-----

El presente documento público-----

2. ha sido firmado Por: Violet Burgess-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey. ---

4. Lleva el sello/ estampilla de: Violet Burgess, Notario.- ----

Certificado

5 En: ----- Trenton, New Jersey

6. El: ----- 25 de noviembre de 2009

7. Por: ----- R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.: ----- A380889

9. Sello/ estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"

10. Firma: ----- (Firmado)

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción auténtica y
completa del inglés al español del documento adjunto, la cual
he elaborado según mi leal saber y entender.-----

Documento: "Apostilla"-----

Fecha: 11 de Diciembre de 2009.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital
debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones
Exteriores de Colombia).-----

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

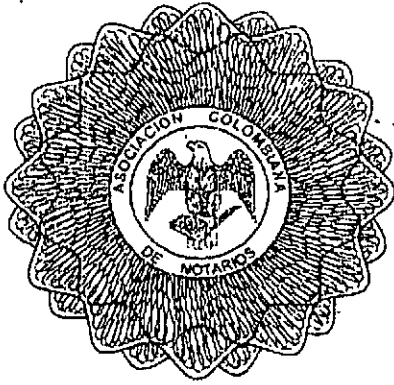
Dirección Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá D.C.,-----

Teléfonos (571) 218 23 08 (571) 623 29 25.- -----

E-mail: treser1@yahoo.com-----

Traducción # 14-278.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación
de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de



su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

La notaría advierte a los interesados que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaría no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos. (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos

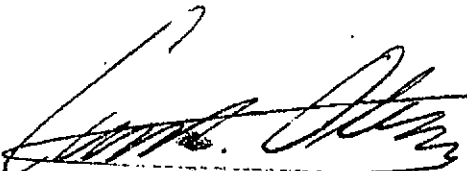
ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel
Notarial Nos .WK 11657662, WK 11657663, WK 11657664 Y WK 11657665. /-

DERECHOS LEGALES: \$ 42.860.00. - - - - -

RESOLUCIONES 9306 Y 9500 DE 2008 - - - - -

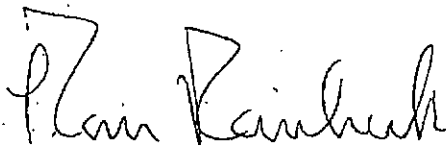
IVA \$ 11.682.00. - - - - -



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 Btd

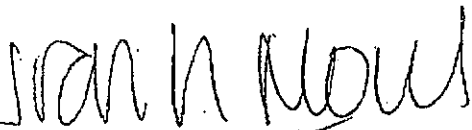
TEL: 6017700



JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79.376.996 Btd

TEL: 6017700



JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80412281

TEL: 6017700



NATALIA CASTRO VELEZ,

C.C.No. 5200857.

TEL: 6017700

Apostilla:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Violet Burgess
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de: Violet Burgess, Notario
Certificado
5. En: Trenton, New Jersey
6. El: 25 de noviembre de 2009
7. Por: R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A380889
9. Sello / estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"
10. Firma: (Firmado)

Certificado No. 115832008
Verifique este certificado por internet en:
https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla"

Fecha: 11 de diciembre de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

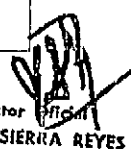
Licencia # 876 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: jesreres1@yahoo.com

Traducción # 14-278

Traductor 
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 876 - 1993 Minjusticia

The undersigned,

General Power

El suscrito,

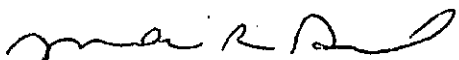
Poder General

domiciled in

MERCK SHARP & DOHME CORP.
domiciliado en
126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907
United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.



Signature/Firma: X

Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents

Date/Fecha: November 17,

2009

City, Country/Ciudad, País: Rahway, NJ, USA

Diagonal 34 N° 5 - 28, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

NOTARIA GUARENTA Y SEIS
HOLLO LUT ALBERTO LOZANO

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, November 17

2009

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP.

3. That MERCK SHARP & DOHME CORP, having its principal place of business located in 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Corporate Resolution No. 5 - Patent Matters adopted November 3, 2009

C. R. Burgess
NOTARY PUBLIC (Signature):

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 30, 2012

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Mark R. Daniel

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

10

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
VIOLET BURGESS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
VIOLET BURGESS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A380889
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

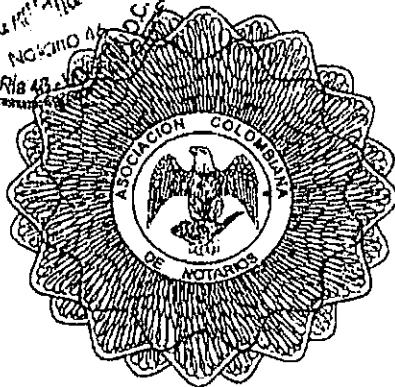


[Handwritten signature]

NOTARIA GUARENTIA Y SEIS
Hella Luz Altamirano Lozano

Certificate Number: 115832008

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA
 ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (0 0 2 6)
 DE FECHA: 15 DE ENERO DE 2.010. - - - -
 NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA
 REFERENTE A LA
 PROTOCOLIZACION DE CARLOS
 REINALDO OLARTE GARCIA,

JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE
 PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ. - - - - -

Maria Eugenia Rojas de Urqueta
 MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA

redb.



... y Tercera (3ª);
 fotocopia de la Escritura Pública No. 26
 de fecha 15 de Enero de 2010
 Tomada de su original que expidió en
Siete (7) Hojas útiles de para-
 camión autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Bogotá, D.C., a 10 MAR. 2010
 La Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá, D.C.

Felicia Luz Altamira



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, KUDUK, Scott, D.
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, BESHORE, Douglas, C.
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, DI MARCO, Christina Ng
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, GRESHOCK, Thomas, J.

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/199,740 by virtue of the following:
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, KUDUK, Scott, D.
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, BESHORE, Douglas, C.
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, DI MARCO, Christina Ng
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, GRESHOCK, Thomas, J.

K1

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 May 2010 (27.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/059773 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 239/88 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/065060

(22) International Filing Date:

19 November 2009 (19.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/199,740 20 November 2008 (20.11.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK SHARP & DOHME CORP.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KUDUK, Scott, D.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **BESHORE, Douglas, C.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **DI MARCO, Christina, Ng** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey

07065-0907 (US). **GRESHOCK, Thomas, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

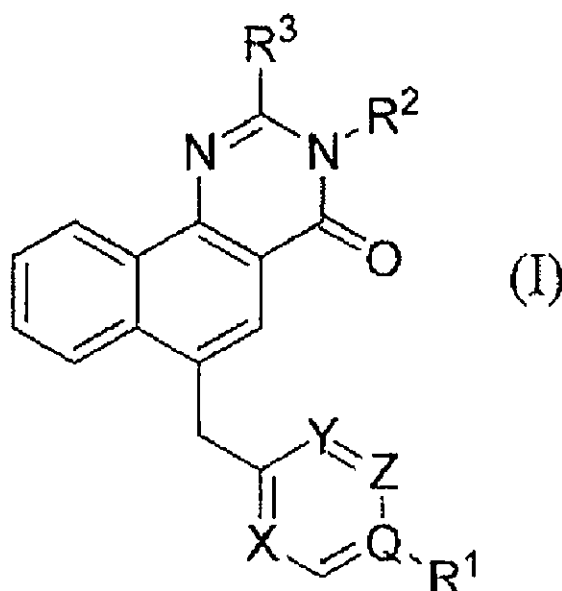
(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: **ARYL METHYL BENZOQUINAZOLINONE M1 RECEPTOR POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS**



(57) Abstract: The present invention is directed to benzoquinazolinone compounds of formula (I) which are M1 receptor positive allosteric modulators and that are useful in the treatment of diseases in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's disease, schizophrenia, pain or sleep disorders. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising the compounds, and to the use of the compounds and compositions in the treatment of diseases mediated by the M1 receptor.

WO 2010/059773 A1

TITLE OF THE INVENTION

ARYL METHYL BENZOQUINAZOLINONE M1 RECEPTOR POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS

FIELD OF THE INVENTION

The invention is directed to a class of aryl methyl benzoquinazolinone compounds, their salts, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy of the human body. In particular, the invention is directed to a class of benzoquinazolinone compounds which are muscarinic M1 receptor positive allosteric modulators, and hence are useful in the treatment of Alzheimer's Disease and other diseases mediated by the muscarinic M1 receptor.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Alzheimer's Disease is a common neurodegenerative disease affecting the elderly, resulting in progressive memory impairment, loss of language and visuospatial skills, and behavior deficits. Characteristics of the disease include degeneration of cholinergic neurons in the cerebral cortex, hippocampus, basal forebrain, and other regions of the brain, neurofibrillary tangles, and accumulation of the amyloid β peptide ($A\beta$). $A\beta$ is a 39-43 amino acid produced in the brain by processing of the beta-amyloid precursor protein (APP) by the beta-amyloid protein cleaving enzyme ("beta secretase" or "BACE") and gamma-secretase. The processing leads to accumulation of $A\beta$ in the brain.

Cholinergic neurotransmission involves the binding of acetylcholine either to the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) or to the muscarinic acetylcholine receptor (mAChR). It has been hypothesized that cholinergic hypofunction contributes to the cognitive deficits of patients suffering from Alzheimer's Disease. Consequently, acetyl cholinesterase inhibitors, which inhibit acetylcholine hydrolysis, have been approved in the United States for use in the treatment of the cognitive impairments of Alzheimer's Disease patients. While acetyl cholinesterase inhibitors have provided some cognitive enhancement in Alzheimer's Disease patients, the therapy has not been shown to change the underlying disease pathology.

A second potential pharmacotherapeutic target to counteract cholinergic hypofunction is the activation of muscarinic receptors. Muscarinic receptors are prevalent throughout the body. Five distinct muscarinic receptors (M1-M5) have been identified in mammals. In the central nervous system, muscarinic receptors are involved in cognitive, behavior, sensory, motor and autonomic functions. The muscarinic M1 receptor, which is prevalent in the cerebral cortex, hippocampus and striatum, has been found to have a major role in cognitive processing and is believed to have a role in the pathophysiology of Alzheimer's Disease. See Eglen et al, *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2001, 22:8, 409-414. In addition, unlike acetyl cholinesterase inhibitors, which are known to provide only symptomatic treatment, M1 agonists

also have the potential to treat the underlying disease mechanism of Alzheimer's Disease. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's Disease is linked to both β -amyloid and hyperphosphorylated tau protein. Formation of β -amyloid may impair the coupling of the muscarinic receptor with G-proteins. Stimulation of the M1 muscarinic receptor has been shown to increase formation of the neuroprotective α APPs fragment, thereby preventing the formation of the A β peptide. Thus, M1 agonists may alter APP processing and enhance α APPs secretion. See Fisher, *Jpn J Pharmacol*, 2000, 84:101-112.

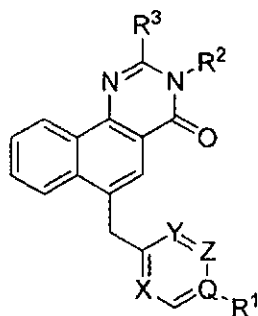
However, M1 ligands which have been developed and studied for Alzheimer's Disease have produced side effects common to other muscarinic receptor ligands, such as sweating, nausea and diarrhea. See Spalding et al, *Mol Pharmacol*, 2002, 61:6, 1297-1302.

The muscarinic receptors are known to contain one or more allosteric sites, which may alter the affinity with which muscarinic ligands bind to the primary binding or orthosteric sites. See, e.g., S. Lazareno et al, *Mol Pharmacol*, 2002, 62:6, 1491-1505; S. Lazareno et al, *Mol Pharmacol*, 2000, 58, 194-207.

Thus the compounds of the invention, which are muscarinic M1 receptor positive allosteric modulators, are believed to be useful in the treatment of Alzheimer's Disease and other diseases mediated by the muscarinic M1 receptor.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to novel aryl methyl benzoquinazolinone compounds of generic formula (I)



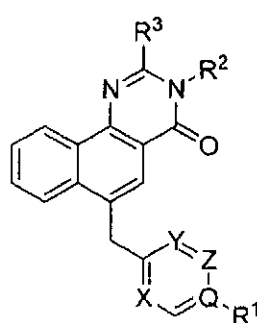
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is useful as an M1 receptor positive allosteric modulator.

The invention is further directed to methods of treating a patient (preferably a human) for diseases or disorders in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders and sleep disorders, by administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of general formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention is also directed to pharmaceutical compositions which include an effective amount of a compound of formula (I), or a

pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, and the use of the compounds and pharmaceutical compositions of the invention in the treatment of such diseases.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In one embodiment, the invention is directed to aryl methyl benzoquinazolinone compounds of general formula (I)



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

X, Y and Z are each CH and Q is C, or one of X, Y, Q and Z is N and the others are CH or C, or X and Y are CH and Q, R¹ and Z are linked together to form a naphthyl group;

R¹ is selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) aryl,
- (3) a heteroaryl group which is a cyclic or polycyclic group, having from five to twelve ring atoms, said ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S,
- (4) halogen,
- (5) -CN,
- (6) -O-C₁₋₆ alkyl,
- (7) -C₁₋₆ alkyl,
- (8) -C₂₋₆ alkenyl
- (9) -S(=O)_n-R⁴,
- (10) -NR⁵AR⁵B,

wherein said aryl, heteroaryl, alkyl and alkenyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,

- (c) $-O-C_{1-6}$ alkyl,
- (d) $-C_{1-6}$ alkyl,
- (e) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,
- (f) $-N(R^5AR^5B)$,
- (g) $-S(=O)_n-R^8$, or
- (h) oxo,

provided that when Q is N then R^1 is absent;

R^2 is selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) aryl,
- (3) a heteroaryl group which is a cyclic or polycyclic group, having from five to twelve ring atoms, said ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S,
- (4) a heterocyclic group, which is a non-aromatic cyclic or polycyclic group having from five to twelve ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S,
- (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl,
- (6) $-C_{1-6}$ alkyl,
- (7) $-C_{2-6}$ alkenyl,
- (8) $-S(=O)_n-R^4$,
- (9) $-C_{3-8}$ cycloalkyl,
- (10) $-C_{5-8}$ cycloalkenyl,
- (11) $-NR^5AR^5B$,

wherein said aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl, alkenyl, cycloalkyl and cycloalkenyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) $-O-C_{1-6}$ alkyl,
- (d) $-C_{1-6}$ alkyl,
- (e) $-S(=O)_n-R^8$,
- (f) $-C_{2-6}$ alkenyl,
- (g) $-CN$,
- (h) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,
- (i) $-NR^5AR^5B$,
- (j) oxo,
- (k) aryl,

(l) a heteroaryl group which is a cyclic or polycyclic group, having from five to twelve ring atoms, said ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S,

(m) a heterocyclic group, which is a non-aromatic cyclic or polycyclic group having from five to twelve ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S

(n) $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^6$,

wherein the alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or heterocyclic moiety is optionally substituted with one or more

- (i) halogen,
- (ii) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, or
- (iii) $-\text{OC}_{1-6}$ alkyl;

R^3 is selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, and
- (3) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^4$,

wherein said R^3 alkyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) cyano, and
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, wherein said alkyl is optionally substituted with one or more halo;

R^4 , R^6 and R^8 are independently selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, and
- (3) $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$,

wherein said R^4 , R^6 and R^8 alkyl or aryl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) cyano, and
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, wherein said alkyl is optionally substituted with one or more halogen;

$\text{R}^{5\text{A}}$ and $\text{R}^{5\text{B}}$ are selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl,

(3) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,

(4) $-C(=O)-O-R^6$,

(5) $-S(O)_2-R^6$,

or R^{5A} and R^{5B} are linked together with the nitrogen to which they are both attached to form a 2-6 membered carbocyclic ring, wherein one or two of the ring carbon atoms is optionally replaced by a nitrogen, oxygen or sulfur;

m is 0 or 1; and

n is 0, 1 or 2.

In particular embodiments, Q is C, X and Y each CH and Z is N.

In other embodiments, X, Y, Z are each CH, and Q is C.

In other embodiments, X and Z are each CH, Q is C and Y is N.

In other embodiments, X and Y are CH, and Q, R^1 and Z are linked together to form a naphthyl group.

In particular embodiments of the compounds of formula (I), R^1 is selected from the group consisting of

(1) halogen (suitably fluoro or chloro),

(2) $-CN$,

(3) $-O-C_{1-6}$ alkyl, or

(4) $-C_{1-6}$ alkyl,

wherein said alkyl is optionally substituted with one or more

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c) $-O-C_{1-6}$ alkyl,

(d) $-C_{1-6}$ alkyl,

(e) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,

(f) $-NR^{5A}R^{5B}$, or

(g) oxo.

In other embodiments of the compounds of formula (I), R^1 is selected from the group consisting of

(1) aryl, or

(2) heteroaryl, as described above,

wherein said aryl or heteroaryl is optionally substituted as described above. A suitable R^1 aryl group is phenyl. Suitable R^1 heteroaryl groups include pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, and imidazolyl. In certain embodiments, the R^1 aryl or heteroaryl moiety is optionally substituted with one or more

(a) halogen,

- (b) hydroxy,
- (c) $-O-C_{1-6}$ alkyl
- (d) $-C_{1-6}$ alkyl, or
- (e) $-S(=O)_n-R^8$.

Exemplary R^1 groups include hydrogen, methyl, isopropyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, hydroxymethyl, cyano, methylsulfonyl, oxo, chloro, methoxy, phenyl, 1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 1*H*-pyrazol-1-yl, 1-isobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 1*H*-pyrazol-4-yl, 3-pyridyl, 6-fluoro-pyridyl-3-yl, 6-methoxy-pyridyl-3-yl, 6-methyl-pyridyl-3-yl, 5-fluoro-pyridyl-3-yl, 5-methyl-pyridyl-3-yl, 5-methyl-pyridyl-3-yl, 5-chloro-pyridyl-3-yl, 5-methoxy-pyridyl-3-yl, 1-methyl-1*H*-imidazolyl and dimethylamino.

In particular, embodiments of the compounds of formula (I), R^2 is $-C_{3-8}$ cycloalkyl, such as cyclopentyl or cyclohexyl, optionally substituted as described above. Suitably, the $-C_{3-8}$ cycloalkyl group is substituted with one or more

- (a) hydroxy,
- (b) $-O-C_{1-6}$ alkyl, or
- (c) oxo.

In other embodiments, R^2 is selected from the group consisting of

- (1) aryl, or
- (2) heteroaryl (as described above), or
- (3) $-C_{1-6}$ alkyl, wherein said aryl, heteroaryl or alkyl is optionally substituted as

described above. Suitably, the R^2 aryl group is phenyl. Suitable R^2 heteroaryl groups include pyridyl, pyrazolyl, imidazolyl, indazolyl, triazolyl and azaindoliziny. In some embodiments, the aryl, heteroaryl or alkyl group is substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) $-O-C_{1-6}$ alkyl,
- (d) $-C_{1-6}$ alkyl,
- (e) $-CN$,
- (f) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,
- (g) $-NR^5AR^5B$,
- (h) oxo,
- (i) aryl, and
- (j) heteroaryl.

Exemplary R^2 groups include 2-hydroxycyclohexyl (suitably 1*S*, 2*S*-2-hydroxycyclohexyl), 2-methoxycyclohexyl, 2-methyl-2-hydroxy-cyclohexyl, 2-aminocyclohexyl, 2-methylaminocyclohexyl, 2-acetylaminocyclohexyl, 2-dimethylaminocyclohexyl, 2-oxycyclohexyl, 2-acetylcyclohexyl, 2-acetoxycyclohexyl, 2-mesylaminocyclohexyl, 2-acetamide

cyclohexyl, 2-hydroxycyclopentyl, 5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 1*H*-pyrazol-3-yl, 4-(2-thienyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 4-(2-pyridyl)-1*H*-pyrazol-3-yl, 4-cyano-2-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 4-carboxyethyl-2-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl, 3-fluorophenyl-1*H*-pyrazol-3-yl, (1-ethyl-piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, phenyl, 2-fluorophenyl, 2-methylphenyl, hydrogen, isobutyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, methyl, allyl, tetrahydropyran, cycloalkenyl, 1,2,4-triazol-3-yl, 5-furan-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl, 5-pyridin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl, 1-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl, 1-methyl-1,2,3-triazol-4-yl, 2-methyl-1,2,3-triazol-4-yl, indazol-3-yl, azaindolizine and tetrahydropyrazopyrimidine.

In particular embodiments of the compounds of formula (I), R³ is hydrogen.

In alternative embodiments of the compounds of formula (I), R³ is selected from -C₁₋₆ alkyl (typically methyl or ethyl), and -S(O)_n-R⁴, wherein R⁴ is typically -C₁₋₆ alkyl, such as methyl or ethyl.

Exemplary R³ groups include hydrogen, methyl, and methylthio.

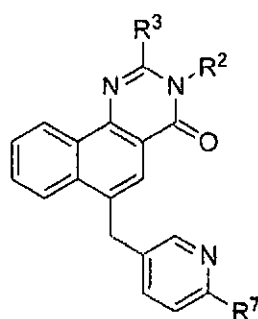
In one embodiment, the invention is directed to methods of treating a patient (preferably a human) for diseases in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's Disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders and sleep disorders, by administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of general formula (I).

The invention is also directed to the use of a compound of formula (I) for treating diseases or disorders in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders and sleep disorders.

The invention is also directed to medicaments or pharmaceutical compositions for treating diseases or disorders in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders and sleep disorders, which comprise a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention is further directed to a method for the manufacture of a medicament or a composition for treating diseases or disorders in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders and sleep disorders, comprising combining a compound of formula (I) with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

Within the genus of compounds of formula (I), there is a sub-genus of compounds of formula (II):



(II)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R^2 and R^3 are as described above, and R^7 is selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) aryl,
- (3) heteroaryl (as described above),
- (4) halogen,
- (5) $-\text{CN}$,
- (6) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (7) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (8) $-\text{C}_{2-6}$ alkenyl
- (9) $-\text{S}(=\text{O})_n-\text{R}^4$, and
- (10) $-\text{NR}^5\text{AR}^5\text{B}$,

wherein said aryl, heteroaryl, alkyl and alkenyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (d) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (e) $-\text{C}(=\text{O})-(\text{O})_m-\text{R}^6$,
- (f) $-\text{N}(\text{R}^5\text{AR}^5\text{B})$,
- (g) $-\text{S}(=\text{O})_n-\text{R}^8$, and
- (h) oxo.

In particular embodiments of the compounds of formula (II), R^7 is selected from the group consisting of

- (1) halogen (suitably fluoro or chloro),
- (2) $-\text{CN}$,
- (3) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, or
- (4) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl,

wherein said alkyl is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) $-O-C_{1-6}$ alkyl,
- (d) $-C_{1-6}$ alkyl,
- (e) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,
- (f) $-NR^5AR^5B$, and
- (g) oxo.

In other embodiments of the compounds of formula (II), R^7 is selected from the group consisting of

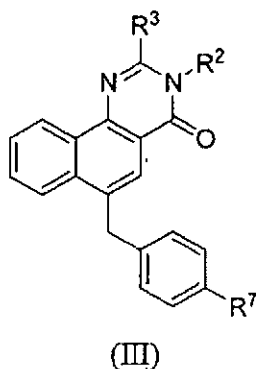
- (1) aryl, or
- (2) heteroaryl (as described above),

wherein said aryl or heteroaryl is optionally substituted as described above. A suitable R^7 aryl group is phenyl. Suitable R^7 heteroaryl groups include pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, and imidazolyl. In certain embodiments, the R^7 aryl or heteroaryl is substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) $-O-C_{1-6}$ alkyl, or
- (d) $-C_{1-6}$ alkyl.

Exemplary R^7 groups for compounds of formula (II) groups include methyl, 1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 1*H*-pyrazol-1-yl, cyano, methylsulfonyl, chloro, isopropyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, hydroxymethyl, oxo, 3-pyridyl, 1-methyl-1*H*-imidazolyl, dimethylamino, cyano, 1-isobutyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 1*H*-pyrazol-4-yl, 6-fluoro-pyridyl-3-yl, 6-methoxy-pyridyl-3-yl, 6-methyl-pyridyl-3-yl, 5-fluoro-pyridyl-3-yl, 5-methyl-pyridyl-3-yl, 5-methyl-pyridyl-3-yl, 5-chloro-pyridyl-3-yl and 5-methoxy-pyridyl-3-yl.

In another sub-genus within the genus of compounds of formula (I), there are compounds of formula (III):



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R^2 and R^3 are as described above, and R^7 is selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,

- (2) aryl,
- (3) heteroaryl (as described above),
- (4) halogen,
- (5) -CN,
- (6) -O-C₁₋₆ alkyl,
- (7) -C₁₋₆ alkyl,
- (8) -C₂₋₆ alkenyl
- (9) -S(=O)_n-R⁸, and
- (10) -NR⁵AR^{5B},

wherein said aryl, heteroaryl, alkyl and alkenyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁₋₆ alkyl,
- (d) -C₁₋₆ alkyl,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (f) -N(R⁵AR^{5B}),
- (g) -S(=O)_n-R⁴, and
- (h) oxo.

In particular embodiments of the compounds of formula (III), R⁷ is selected from the group consisting of

- (1) halogen (suitably fluoro or chloro),
- (2) -CN,
- (3) -O-C₁₋₆ alkyl, or
- (4) -C₁₋₆ alkyl,

wherein said alkyl is optionally substituted as described above.

In other embodiments of the compounds of formula (III), R⁷ is selected from the group consisting of

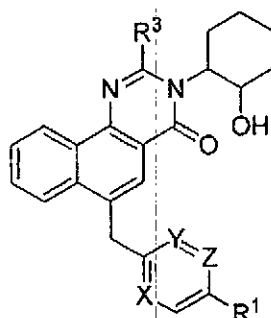
- (1) aryl, or
- (2) heteroaryl (as described above),

wherein said aryl or heteroaryl is optionally substituted as described above. A suitable R⁷ aryl group is phenyl. Suitable R⁷ heteroaryl groups include pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, and imidazolyl. In certain embodiments, the R⁷ aryl or heteroaryl is substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁₋₆ alkyl, or
- (d) -C₁₋₆ alkyl.

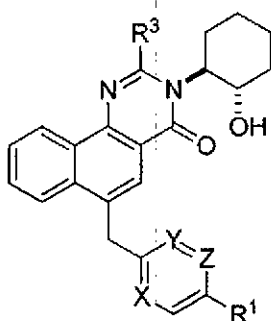
Exemplary R^7 groups for compounds of formula (III) include methoxy, chloro, 1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 3-pyridyl, phenyl, 1*H*-pyrazol-1-yl and hydrogen.

In another sub-genus within the genus of compounds of formula (I), there are compounds of formula (IV):



(IV)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein X, Y, Z, R^1 and R^3 are as described above. In particular embodiments, compounds of formula (IV) have a particular relative stereochemistry. In this embodiment, the bonds between the benzoquinazoline nitrogen and the 1-carbon on the cyclohexyl ring, and the bond between the hydroxy and the 2-carbon on the cyclohexyl ring, are *trans* (*i.e.*, are in opposite stereochemical configurations), as shown below in formula (IVA):



(IVA)

Compounds of formula (IVA) have either a (1*S*, 2*S*) or (1*R*, 2*R*) absolute stereochemistry.

In particular embodiments of compounds of formulae (IV) and (IVA), X and Y are each CH and Z is N.

In other embodiments of compounds of formulae (IV) and (IVA), X, Y and Z are each CH.

In other embodiments of compounds of formulae (IV) and (IVA), X and Z are each CH, and Y is N. In other embodiments of compounds of formulae (IV) and (IVA), X and Y are each CH and Q, R¹ and Z are linked together to form a naphthyl group.

In particular embodiments of the compounds of formulae (IV) and (IVA), R¹ is selected from the group consisting of

- (1) halogen (suitably fluoro or chloro),
- (2) -CN,
- (3) -O-C₁₋₆ alkyl, or
- (4) -C₁₋₆ alkyl,

wherein said alkyl is optionally substituted as described above. Suitably, the R¹ alkyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁₋₆ alkyl,
- (d) -C₁₋₆ alkyl,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (f) -N(R^{5A}R^{5B}),
- (g) -S(=O)_n-R⁸, or
- (h) oxo.

In other embodiments of the compounds of formulae (IV) and (IVA), R¹ is selected from the group consisting of

- (1) aryl, or
- (2) heteroaryl,

wherein said aryl or heteroaryl is optionally substituted as described above. A suitable R¹ aryl group is phenyl. Suitable R¹ heteroaryl groups include pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, and imidazolyl. In certain embodiments, the R¹ aryl or heteroaryl moiety is substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁₋₆ alkyl, or
- (d) -C₁₋₆ alkyl.

Specific embodiments of formula (I) are described herein as Examples 1-131, such as *rac*-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (Example 1); 3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (Example 2); 6-(4-methoxybenzyl)-3-(5-methyl)-1*H*-pyrazol-3-ylbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (Example 3);

6-(4-methoxybenzyl)-3-pyridin-3-ylbenzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 4);
rac-3-[*trans* -2-hydroxycyclohexyl]-6-{{6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-yl)methyl} benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 5);
rac-3-[*trans* -2-hydroxycyclohexyl]-6-{{6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)methyl} benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 6);
rac-5-({3-[*trans* -2-hydroxycyclohexyl]-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[h]quinazolin-6-yl)methyl}pyridine-2-carbonitrile (Example 7);
rac-3-[*trans* -2-hydroxycyclohexyl]-6-{{6-methylsulfonyl}pyridine-3-yl)methyl} benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 8);
rac-3-[*trans* -2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 9);
6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-(2-oxocyclohexyl)benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 10);
trans -2-[6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-yl]cyclohexyl *rac*-acetate (Example 11);
N-{(1*S*,2*S*)-2-[6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-yl]cyclohexyl}acetamide (Example 12);
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-isopropylpyridin-3-yl)methyl]benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 13);
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-{{6-(1-hydroxy-1-methylethyl)pyridin-3-yl)methyl} benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 14);
rac-3-[*trans* -2-hydroxycyclohexyl]-6-{{6-(hydroxymethyl)pyridine-3-yl)methyl} benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 15);
rac-3-[*trans* -2-hydroxycyclohexyl]-6-[(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)methyl]benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 16);
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methyl-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 17);
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-(pyridin-2-ylmethyl)benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 18);
6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-2-methylbenzo[h]quinazolin-4(3H)-one (Example 19);
and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable pharmaceutically acceptable salts include ammonium, sodium, potassium, hydrochloride, hydrobromide and fumarate.

The invention is also directed to methods of treating a patient (preferably a human) for diseases or disorders in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's Disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders and sleep disorders, by administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formulae (II), (III), (IV) and (IVA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention is also directed to the use of a compound of formulae (II), (III), (IV) and (IVA), for treating a disease or disorder in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's Disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders and sleep disorders, by administering to the patient a compound of formulae (II), (III), (IV) and (IVA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention is also directed to medicaments or pharmaceutical compositions for the treatment of diseases or disorders in a patient (preferably a human) in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's Disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders, and sleep disorders, which comprise a compound of formulae (II), (III), (IV) and (IVA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention is also directed to a method for the manufacture of a medicament or a pharmaceutical composition for treating diseases in which M1 receptor is involved, such as Alzheimer's Disease, cognitive impairment, schizophrenia, pain disorders, and sleep disorders, comprising combining a compound of formulae (II), (III), (IV) and (IVA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a pharmaceutically acceptable carrier.

Where a variable occurs more than once in any of formulae (II), (III), (IV) and (IVA) or in a substituent thereof, the individual occurrences of that variable are independent of each other, unless otherwise specified.

As used herein, the term "alkyl," by itself or as part of another substituent, means a saturated straight or branched chain hydrocarbon radical having the number of carbon atoms designated (e.g., C₁₋₁₀ alkyl means an alkyl group having from one to ten carbon atoms). Preferred alkyl groups for use in the invention are C₁₋₆ alkyl groups, having from one to six atoms. Exemplary alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, and the like. C₀ alkyl means a bond.

As used herein, the term "cycloalkyl," by itself or as part of another substituent, means a saturated cyclic hydrocarbon radical having the number of carbon atoms designated (e.g., C₃₋₁₂ cycloalkyl means a cycloalkyl group having from three to twelve carbon atoms). The term cycloalkyl as used herein includes mono-, bi- and tricyclic saturated carbocycles, spirocycles, and bridged and fused ring carbocycles.

Preferred cycloalkyl groups for use in the invention are monocyclic C₃₋₈ cycloalkyl groups, having from three to eight carbon atoms. Exemplary monocyclic cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like. Exemplary bridged

cycloalkyl groups include adamantyl and norbornyl. Exemplary fused cycloalkyl groups include decahydronaphthalene.

As used herein, the term "alkenyl," by itself or as part of another substituent, means a straight or branched chain hydrocarbon radical having a single carbon-carbon double bond and the number of carbon atoms designated (*e.g.*, C₂₋₁₀ alkenyl means an alkenyl group having from two to ten carbon atoms). Preferred alkenyl groups for use in the invention are C₂₋₆ alkenyl groups, having from two to six carbon atoms. Exemplary alkenyl groups include ethenyl and propenyl.

As used herein, the term "cycloalkyl," by itself or as part of another substituent, means a saturated cyclic hydrocarbon radical having the number of carbon atoms designated (*e.g.*, C₃₋₁₂ cycloalkyl means a cycloalkyl group having from three to twelve carbon atoms). The term cycloalkyl as used herein includes mono-, bi- and tricyclic saturated carbocycles, spirocycles, and bridged and fused ring carbocycles.

Preferred cycloalkyl groups for use in the invention are monocyclic C₃₋₈ cycloalkyl groups, having from three to eight carbon atoms. Exemplary monocyclic cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like. Exemplary bridged cycloalkyl groups include adamantyl and norbornyl. Exemplary fused cycloalkyl groups include decahydronaphthalene.

As used herein, the term "aryl," by itself or as part of another substituent, means an aromatic cyclic hydrocarbon radical. Preferred aryl groups have from six to ten carbons atoms. The term "aryl" includes multiple ring systems as well as single ring systems. Preferred aryl groups for use in the invention include phenyl and naphthyl.

The term "aryl" also includes fused cyclic hydrocarbon rings which are partially aromatic (*i.e.*, one of the fused rings is aromatic and the other is non-aromatic). An exemplary aryl group which is partially aromatic is indanyl.

As used herein, the term "heteroaryl," by itself or as part of another substituent, means a cyclic or polycyclic group having from five to twelve ring atoms selected from C, N, O and S, wherein at least one ring heteroatom is O, N or S, and wherein at least one of the constituent rings is aromatic. Exemplary heteroaryl groups for use in the invention include carbazolyl, carbolinyl, chromenyl, cinnolinyl, furanyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, isobenzofuranyl, imidazolyl, benzimidazolyl, benzimidazolonyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, indolaziny, indynyl, oxadiazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, benzopyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, benzothioenyl, benzothiazolyl, quinoxalinyl, triazinyl and triazolyl, and *N*-oxides thereof.

In one such embodiment, the heteroaryl groups have 5 or 6 ring atoms.

For example, one subgroup of heteroaryl groups have 5 or 6 ring atoms and a single heteroatom, which is nitrogen. Exemplary heteroaryl groups in this embodiment are pyridyl and pyrrolyl.

Another subgroup of heteroaryl groups have 5 or 6 ring atoms and two heteroatoms, which are selected from sulfur and nitrogen. Exemplary heteroaryl groups in this embodiment are pyrazolyl, imidazolyl and thienyl.

Another subgroup of heteroaryl groups have 5 or 6 ring atoms and three heteroatoms, which are selected from sulfur and nitrogen. An exemplary heteroaryl group in this embodiment includes triazolyl.

Another subgroup of heteroaryl groups have 7, 8 or 9 ring atoms and two heteroatoms, which are selected from oxygen, sulfur and nitrogen. Exemplary heteroaryl groups in this embodiment are indazole and azaindolizine.

The term "heteroaryl" also includes fused cyclic heterocyclic rings which are partially aromatic (*i.e.*, one of the fused rings is aromatic and the other is non-aromatic). An exemplary heteroaryl group which is partially aromatic is benzodioxol.

When a heteroaryl group as defined herein is substituted, the substituent may be bonded to a ring carbon atom of the heteroaryl group, or on a ring heteroatom (*i.e.*, a nitrogen, oxygen or sulfur), which has a valence which permits substitution. Preferably, the substituent is bonded to a ring carbon atom. Similarly, when a heteroaryl group is defined as a substituent herein, the point of attachment may be at a ring carbon atom of the heteroaryl group, or on a ring heteroatom (*i.e.*, a nitrogen, oxygen or sulfur), which has a valence which permits attachment. Preferably, the attachment is at a ring carbon atom.

As used herein, the term "heterocyclic," by itself or as part of another substituent, means a cycloalkyl group as defined above, in which one or more of the ring carbon atoms is replaced with a heteroatom (such as N, S or O). Suitable non-aromatic heterocyclic groups for use in the invention include piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl and tetrahydropyrazopyrimidine. Preferred heterocyclic groups for use in the invention have four to eight ring atoms and a single nitrogen or oxygen heteroatom.

When a heterocyclic group as defined herein is substituted, the substituent may be bonded to a ring carbon atom of the heterocyclic group, or to a ring heteroatom (*i.e.*, a nitrogen, oxygen or sulfur), which has a valence which permits substitution. Preferably, the substituent is bonded to a ring carbon atom. Similarly, when a heterocyclic group is defined as a substituent herein, the point of attachment may be at a ring carbon atom of the heterocyclic group, or on a ring heteroatom (*i.e.*, a nitrogen, oxygen or sulfur), which has a valence which permits attachment. Preferably, the attachment is at a ring carbon atom.

As used herein, the term "halo" or "halogen" includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

The compounds of the invention may have one or more asymmetric centers. Compounds with asymmetric centers give rise to enantiomers (optical isomers), diastereomers (configurational isomers) or both, and it is intended that all of the possible enantiomers and diastereomers in mixtures and as pure or partially purified compounds are included within the scope of this invention. The present invention is meant to encompass all such isomeric forms of the compounds of formulae (I), (II), (III), (IV) and (IVA).

Formulae (I), (II), (III), (IV) and (IVA) are shown above without a definite stereochemistry. The present invention includes all stereoisomers of formulae (I), (II), (III), (IV) and (IVA) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The independent syntheses of the enantiomerically or diastereomerically enriched compounds, or their chromatographic separations, may be achieved as known in the art by appropriate modification of the methodology disclosed herein. Their absolute stereochemistry may be determined by the x-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates that are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration.

If desired, racemic mixtures of the compounds may be separated so that the individual enantiomers or diastereomers are isolated. The separation can be carried out by methods well known in the art, such as the coupling of a racemic mixture of compounds to an enantiomerically pure compound to form a diastereomeric mixture, followed by separation of the individual diastereomers by standard methods, such as fractional crystallization or chromatography. The coupling reaction is often the formation of salts using an enantiomerically pure acid or base. The diastereomeric derivatives may then be converted to the pure enantiomers by cleavage of the added chiral residue. The racemic mixture of the compounds can also be separated directly by chromatographic methods using chiral stationary phases, which methods are well known in the art.

Alternatively, any enantiomer or diastereomer of a compound may be obtained by stereoselective synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration by methods well known in the art.

The compounds of the invention may be prepared according to the following reaction Schemes, in which variables are as defined before or are derived, using readily available starting materials, from reagents and conventional synthetic procedures. It is also possible to use variants which are themselves known to those of ordinary skill in organic synthesis art, but are not mentioned in greater detail.

The present invention also provides a method for the synthesis of compounds useful as intermediates in the preparation of compounds of the invention.

During any of the above synthetic sequences it may be necessary or desirable to protect sensitive or reactive groups on any of the molecules concerned. This may be achieved by means

of conventional protecting groups, such as those described in *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999. The protecting groups may be removed at a convenient sequent stage using methods known from the art.

Specific embodiments of the compounds of the invention, and methods of making them, are described in the Examples herein.

The term "substantially pure" means that the isolated material is at least 90% pure, and preferably 95% pure, and even more preferably 99% pure as assayed by analytical techniques known in the art.

As used herein, the term "muscarinic M1 receptor" refers to one of the five subtypes of the muscarinic acetylcholine receptor, which is from the superfamily of G-protein coupled receptors. The family of muscarinic receptors is described, for example, in *Pharmacol Ther*, 1993, 58:319-379; *Eur J Pharmacol*, 1996, 295:93-102, and *Mol Pharmacol*, 2002, 61:1297-1302. The muscarinic receptors are known to contain one or more allosteric sites, which may alter the affinity with which muscarinic ligands bind to the primary binding or orthosteric sites. See, e.g., S. Lazareno et al, *Mol Pharmacol*, 2002, 62:6, 1491-1505.

As used herein, the terms "positive allosteric modulator" and "allosteric potentiator" are used interchangeably, and refer to a ligand which interacts with an allosteric site of a receptor to activate the primary binding site. The compounds of the invention are positive allosteric modulators of the muscarinic M1 receptor. For example, a modulator or potentiator may directly or indirectly augment the response produced by the endogenous ligand (such as acetylcholine or xanomeline) at the orthosteric site of the muscarinic M1 receptor in an animal, in particular, a human.

The actions of ligands at allosteric receptor sites may also be understood according to the "allosteric ternary complex model," as known by those skilled in the art. The allosteric ternary complex model is described with respect to the family of muscarinic receptors in Birdsall et al, *Life Sciences*, 2001, 68:2517-2524. For a general description of the role of allosteric binding sites, see Christopoulos, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2002, 1:198-210.

It is believed that the compounds of the invention bind to an allosteric binding site that is distinct from the orthosteric acetylcholine site of the muscarinic M1 receptor, thereby augmenting the response produced by the endogenous ligand acetylcholine at the orthosteric site of the M1 receptor. It is also believed that the compounds of the invention bind to an allosteric site which is distinct from the xanomeline site of the muscarinic M1 receptor, thereby augmenting the response produced by the endogenous ligand xanomeline at the orthosteric site of the M1 receptor.

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. The compounds of the invention may be mono, di or tris salts, depending on the number of acid functionalities present in the free base form of the compound. Free bases and salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like.

Salts in the solid form may exist in more than one crystal structure, and may also be in the form of hydrates. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, *N,N'*-dibenzylethylene-diamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, *N*-ethylmorpholine, *N*-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, trifluoroacetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pantoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, *para*-toluenesulfonic acid, and the like.

The present invention is directed to the use of the compounds of formulae (I), (II), (III), (IV) and (IVA) disclosed herein as M1 allosteric modulators in a patient or subject such as a mammal in need of such activity, comprising the administration of an effective amount of the compound. In addition to humans, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention.

The compounds of the present invention have utility in treating or ameliorating Alzheimer's disease. The compounds may also be useful in treating or ameliorating other diseases mediated by the muscarinic M1 receptor, such as schizophrenia, sleep disorders, pain disorders (including acute pain, inflammatory pain and neuropathic pain) and cognitive disorders (including mild cognitive impairment). Other conditions that may be treated by the compounds of the invention include Parkinson's Disease, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, urinary incontinence, glaucoma, schizophrenia, Trisomy 21 (Down Syndrome), cerebral amyloid angiopathy, degenerative dementia, Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type (HCHWA-D), Creutzfeld-Jakob disease, prion disorders, amyotrophic lateral sclerosis, progressive supranuclear palsy, head trauma, stroke,

pancreatitis, inclusion body myositis, other peripheral amyloidoses, diabetes, autism and atherosclerosis.

In preferred embodiments, the compounds of the invention are useful in treating Alzheimer's Disease, cognitive disorders, schizophrenia, pain disorders and sleep disorders. For example, the compounds may be useful for the prevention of dementia of the Alzheimer's type, as well as for the treatment of early stage, intermediate stage or late stage dementia of the Alzheimer's type.

Potential schizophrenia conditions or disorders for which the compounds of the invention may be useful include one or more of the following conditions or diseases: schizophrenia or psychosis including schizophrenia (paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated), schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, psychotic disorder due to a general medical condition and substance-induced or drug-induced (phencyclidine, ketamine and other dissociative anaesthetics, amphetamine and other psychostimulants and cocaine) psychosis/psychotic disorder, psychosis associated with affective disorders, brief reactive psychosis, schizoaffective psychosis, "schizophrenia-spectrum" disorders such as schizoid or schizotypal personality disorders, or illness associated with psychosis (such as major depression, manic depressive (bipolar) disorder, Alzheimer's disease and post-traumatic stress syndrome), including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses; cognitive disorders including dementia (associated with Alzheimer's disease, ischemia, multi-infarct dementia, trauma, vascular problems or stroke, HIV disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jacob disease, perinatal hypoxia, other general medical conditions or substance abuse); delirium, amnestic disorders or age related cognitive decline.

In another specific embodiment, the present invention provides a method for treating schizophrenia or psychosis comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of the present invention. Particular schizophrenia or psychosis pathologies are paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated schizophrenia and substance-induced psychotic disorder. At present, the text revision of the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) provides a diagnostic tool that includes paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated schizophrenia and substance-induced psychotic disorder. As used herein, the term "schizophrenia or psychosis" includes treatment of those mental disorders as described in DSM-IV-TR. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies and classification systems for mental disorders, and that these systems evolve with medical and scientific progress. Thus the term "schizophrenia or psychosis" is intended to include like disorders that are described in other diagnostic sources.

Examples of combinations of the compounds include combinations with agents for the treatment of schizophrenia, for example in combination with sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, cyclopyrrolones, imidazopyridines, pyrazolopyrimidines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, benzodiazepines, barbiturates, 5HT-2 antagonists, and the like, such as: adinazolam, allobarbitol, alonimid, aiprazolam, amisulpride, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, aripiprazole, bentazepam, benzocetamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, chlordiazepoxide, clorethate, chlorpromazine, clozapine, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, fluphenazine, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, glutethimide, halazepam, haloperidol, hydroxyzine, imipramine, lithium, lorazepam, lormetazepam, maprotiline, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, midaflur, midazolam, nefazodone, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, olanzapine, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, quetiapine, reclazepam, risperidone, roletamide, secobarbital, sertraline, suproclon, temazepam, thioridazine, thiothixene, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, tricetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, ziprasidone, zolazepam, zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the subject compound may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with levodopa (with or without a selective extracerebral decarboxylase inhibitor such as carbidopa or benserazide), anticholinergics such as biperiden (optionally as its hydrochloride or lactate salt) and trihexyphenidyl (benzhexol) hydrochloride, COMT inhibitors such as entacapone, MOA-B inhibitors, antioxidants, A2a adenosine receptor antagonists, cholinergic agonists, NMDA receptor antagonists, serotonin receptor antagonists and dopamine receptor agonists such as alantemol, bromocriptine, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide and pramipexole. It will be appreciated that the dopamine agonist may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, alantemol hydrobromide, bromocriptine mesylate, fenoldopam mesylate, naxagolide hydrochloride and pergolide mesylate.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with a compound from the phenothiazine, thioxanthene, heterocyclic dibenzazepine, butyrophenone, diphenylbutylpiperidine and indolone classes of neuroleptic agent. Suitable examples of phenothiazines include chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, acetophenazine, fluphenazine, perphenazine and trifluoperazine. Suitable examples of thioxanthenes include

chlorprothixene and thiothixene. An example of a dibenzazepine is clozapine. An example of a butyrophenone is haloperidol. An example of a diphenylbutylpiperidine is pimozide. An example of an indolone is molindolone. Other neuroleptic agents include loxapine, sulpiride and risperidone. It will be appreciated that the neuroleptic agents when used in combination with the subject compound may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, chlorpromazine hydrochloride, mesoridazine besylate, thioridazine hydrochloride, acetophenazine maleate, fluphenazine hydrochloride, flurphenazine enathate, fluphenazine decanoate, trifluoperazine hydrochloride, thiothixene hydrochloride, haloperidol decanoate, loxapine succinate and molindone hydrochloride. Perphenazine, chlorprothixene, clozapine, haloperidol, pimozide and risperidone are commonly used in a non-salt form. Thus, the subject compound may be employed in combination with acetophenazine, alantemol, aripiprazole, amisuipride, benzhexol, bromocriptine, biperiden, chlorpromazine, chlorprothixene, clozapine, diazepam, fenoldopam, fluphenazine, haloperidol, levodopa, levodopa with benserazide, levodopa with carbidopa, lisuride, loxapine, mesoridazine, molindolone, naxagolide, olanzapine, pergolide, perphenazine, pimozide, pramipexole, quetiapine, risperidone, sulpiride, tetrabenazine, trihexyphenidyl, thioridazine, thiothixene, trifluoperazine or ziprasidone.

Potential sleep conditions or disorders for which the compounds of the invention may be useful include enhancing sleep quality; improving sleep quality; augmenting sleep maintenance; increasing the value which is calculated from the time that a subject sleeps divided by the time that a subject is attempting to sleep; decreasing sleep latency or onset (the time it takes to fall asleep); decreasing difficulties in falling asleep; increasing sleep continuity; decreasing the number of awakenings during sleep; decreasing nocturnal arousals; decreasing the time spent awake following the initial onset of sleep; increasing the total amount of sleep; reducing the fragmentation of sleep; altering the timing, frequency or duration of REM sleep bouts; altering the timing, frequency or duration of slow wave (i.e. stages 3 or 4) sleep bouts; increasing the amount and percentage of stage 2 sleep; promoting slow wave sleep; enhancing EEG-delta activity during sleep; increasing daytime alertness; reducing daytime drowsiness; treating or reducing excessive daytime sleepiness; insomnia; hypersomnia; narcolepsy; interrupted sleep; sleep apnea; wakefulness; nocturnal myoclonus; REM sleep interruptions; jet-lag; shift workers' sleep disturbances; dyssomnias; night terror; insomnias associated with depression, emotional/mood disorders, as well as sleep walking and enuresis, and sleep disorders which accompany aging; Alzheimer's sundowning; conditions associated with circadian rhythmicity as well as mental and physical disorders associated with travel across time zones and with rotating shift-work schedules; conditions due to drugs which cause reductions in REM sleep as a side effect; syndromes which are manifested by non-restorative sleep and muscle pain or sleep apnea which is associated with respiratory disturbances during sleep; and conditions which result from a diminished quality of sleep.

Pain disorders for which the compounds of the invention may be useful include neuropathic pain (such as postherpetic neuralgia, nerve injury, the "dynias", e.g., vulvodynia, phantom limb pain, root avulsions, painful diabetic neuropathy, painful traumatic mononeuropathy, painful polyneuropathy); central pain syndromes (potentially caused by virtually any lesion at any level of the nervous system); postsurgical pain syndromes (eg, postmastectomy syndrome, postthoracotomy syndrome, stump pain); bone and joint pain (osteoarthritis), repetitive motion pain, dental pain, cancer pain, myofascial pain (muscular injury, fibromyalgia); perioperative pain (general surgery, gynecological), chronic pain, dysmenorrhea, as well as pain associated with angina, and inflammatory pain of varied origins (e.g. osteoarthritis, rheumatoid arthritis, rheumatic disease, teno- synovitis and gout), headache, migraine and cluster headache, headache, primary hyperalgesia, secondary hyperalgesia, primary allodynia, secondary allodynia, or other pain caused by central sensitization.

Compounds of the invention may also be used to treat or prevent dyskinesias. Furthermore, compounds of the invention may be used to decrease tolerance and/or dependence to opioid treatment of pain, and for treatment of withdrawal syndrome of e.g., alcohol, opioids, and cocaine.

The subject or patient to whom the compounds of the present invention is administered is generally a human being, male or female, in whom M1 allosteric modulation is desired, but may also encompass other mammals, such as dogs, cats, mice, rats, cattle, horses, sheep, rabbits, monkeys, chimpanzees or other apes or primates, for which treatment of the above noted disorders is desired.

The compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs in the treatment of diseases or conditions for which the compounds of the present invention have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Additionally, the compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs that treat, prevent, control, ameliorate, or reduce the risk of side effects or toxicity of the compounds of the present invention. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with the compounds of the present invention. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to the compounds of the present invention. The combinations may be administered as part of a unit dosage form combination product, or as a kit or treatment protocol wherein one or more additional drugs are administered in separate dosage forms as part of a treatment regimen.

Examples of combinations of the compounds of the present invention include combinations with anti-Alzheimer's Disease agents, for example beta-secretase inhibitors; alpha 7 nicotinic agonists, such as ABT089, SSR180711 and MEM63908; ADAM 10 ligands or

activators; gamma-secretase inhibitors, such as LY450139 and TAK 070; gamma secretase modulators; tau phosphorylation inhibitors; glycine transport inhibitors; LXR β agonists; ApoE4 conformational modulators; NR2B antagonists; androgen receptor modulators; blockers of A β oligomer formation; 5-HT₄ agonists, such as PRX-03140; 5-HT₆ antagonists, such as GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 and xaliproden; 5-HT_{1a} antagonists, such as lecozotan; p25/CDK5 inhibitors; NK1/NK3 receptor antagonists; COX-2 inhibitors; HMG-CoA reductase inhibitors; NSAIDs including ibuprofen; vitamin E; anti-amyloid antibodies (including anti-amyloid humanized monoclonal antibodies), such as bapineuzumab, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; anti-inflammatory compounds such as (R)-flurbiprofen, nitroflurbiprofen, ND-1251, VP-025, HT-0712 and EHT-202; PPAR gamma agonists, such as pioglitazone and rosiglitazone; CB-1 receptor antagonists or CB-1 receptor inverse agonists, such as AVE1625; antibiotics such as doxycycline and rifampin; N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, such as memantine, neramexane and EVT101; cholinesterase inhibitors such as galantamine, rivastigmine, donepezil, tacrine, phenserine, ladostigil and ABT-089; growth hormone secretagogues such as ibutamoren, ibutamoren mesylate, and capromorelin; histamine H₃ receptor antagonists such as ABT-834, ABT 829, GSK 189254 and CEP16795; AMPA agonists or AMPA modulators, such as CX-717, LY 451395, LY404187 and S-18986; PDE IV inhibitors, including MEM1414, HT0712 and AVE8112; GABA_A inverse agonists; GSK3 β inhibitors, including AZD1080, SAR502250 and CEP16805; neuronal nicotinic agonists; selective M₁ agonists; HDAC inhibitors; and microtubule affinity regulating kinase (MARK) ligands; or other drugs that affect receptors or enzymes that either increase the efficacy, safety, convenience, or reduce unwanted side effects or toxicity of the compounds of the present invention.

Examples of combinations of the compounds include combinations with agents for the treatment of pain, for example non-steroidal anti-inflammatory agents, such as aspirin, diclofenac, duflunisal, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac and tolmetin; COX-2 inhibitors, such as celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 and 644784; CB-2 agonists, such as 842166 and SAB378; VR-1 antagonists, such as AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 and A425619; bradykinin B₁ receptor antagonists, such as SSR240612 and NVPSAA164; sodium channel blockers and antagonists, such as VX409 and SPI860; nitric oxide synthase (NOS) inhibitors (including iNOS and nNOS inhibitors), such as SD6010 and 274150; glycine site antagonists, including lacosamide; neuronal nicotinic agonists, such as ABT 894; NMDA antagonists, such as AZD4282; potassium channel openers; AMPA/kainate receptor antagonists; calcium channel blockers, such as ziconotide and NMED160; GABA-A receptor IO modulators (e.g., a GABA-A receptor agonist); matrix metalloprotease (MMP) inhibitors; thrombolytic agents; opioid analgesics such as codeine, fentanyl, hydromorphone, levorphanol, meperidine, methadone,

morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, propoxyphene; neutrophil inhibitory factor (NIF); pramipexole, ropinirole; anticholinergics; amantadine; monoamine oxidase B15 ("MAO-B") inhibitors; 5HT receptor agonists or antagonists; mGlu5 antagonists, such as AZD9272; alpha agonists, such as AGNXX/YY; neuronal nicotinic agonists, such as ABT894; NMDA receptor agonists or antagonists, such as AZD4282; NK1 antagonists; selective serotonin reuptake inhibitors ("SSRI") and/or selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors ("SSNRI"), such as duloxetine; tricyclic antidepressant drugs, norepinephrine modulators; lithium; valproate; gabapentin; pregabalin; rizatriptan; zolmitriptan; naratriptan and sumatriptan.

The compounds of the present invention may be administered in combination with compounds useful for enhancing sleep quality and preventing and treating sleep disorders and sleep disturbances, including e.g., sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, antihistamines, benzodiazepines, barbiturates, cyclopyrrolones, orexin antagonists, alpha-1 antagonists, GABA agonists, 5HT-2 antagonists including 5HT-2A antagonists and 5HT-2A/2C antagonists, histamine antagonists including histamine H3 antagonists, histamine H3 inverse agonists, imidazopyridines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, other orexin antagonists, orexin agonists, prokineticin agonists and antagonists, pyrazolopyrimidines, T-type calcium channel antagonists, triazolopyridines, and the like, such as: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, armodafinil, APD-125, bentazepam, benzoctamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capromorelin, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, chlordiazepoxide, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, clorethate, clozapine, conazepam, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, EMD-281014, eplivanserin, estazolam, eszopiclone, ethchlorynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, gaboxadol, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, ibutamoren, imipramine, indiplon, lithium, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotiline, MDL-100907, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, methypylon, midaflur, midazolam, modafinil, nefazodone, NGD-2-73, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamide, secobarbital, sertraline, suproclone, TAK-375, temazepam, thioridazine, tiagabine, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, tricetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, zolazepam, zopiclone, zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the compound of the present invention may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with levodopa (with or without a selective extracerebral decarboxylase inhibitor such as carbidopa or benserazide), anticholinergics such as biperiden (optionally as its hydrochloride or lactate salt) and trihexyphenidyl (benzhexol) hydrochloride, COMT inhibitors such as entacapone, MOA-B inhibitors, antioxidants, A2a adenosine receptor antagonists, cholinergic agonists and dopamine receptor agonists such as alantemol, bromocriptine, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide and pramipexole.

The term "composition" as used herein is intended to encompass a product comprising specified ingredients in predetermined amounts or proportions, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts. This term in relation to pharmaceutical compositions is intended to encompass a product comprising one or more active ingredients, and an optional carrier comprising inert ingredients, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients.

In general, pharmaceutical compositions are prepared by uniformly and intimately bringing the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. In the pharmaceutical composition the active compound, which is a compound of formulae (I) to (VIII), is included in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of diseases. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral (including intravenous). Thus, the pharmaceutical compositions of the present invention can be presented as discrete units suitable for oral administration such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient. Further, the compositions can be presented as a powder, as granules, as a solution, as a suspension in an aqueous liquid, as a non-aqueous liquid, as an oil-in-water emulsion or as a water-in-oil liquid emulsion. In addition to the common dosage forms set out above, the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof, may also be administered by controlled release means and/or delivery devices.

Pharmaceutical compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide

pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period.

A tablet containing the composition of this invention may be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients or adjuvants. Compressed tablets may be prepared by compressing, in a suitable machine, the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine, a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. Each tablet preferably contains from about 0.1 mg to about 500 mg of the active ingredient and each cachet or capsule preferably containing from about 0.1 mg to about 500 mg of the active ingredient.

Compositions for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Other pharmaceutical compositions include aqueous suspensions, which contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. In addition, oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. Oily suspensions may also contain various excipients. The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions, which may also contain excipients such as sweetening and flavoring agents.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension, or in the form of sterile powders for the extemporaneous preparation of such sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the final injectable form must be sterile and must be effectively fluid for easy syringability. The pharmaceutical compositions must be stable under the conditions of manufacture and storage; thus, preferably should be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi.

Pharmaceutical compositions of the present invention can be in a form suitable for topical use such as, for example, an aerosol, cream, ointment, lotion, dusting powder, or the like. Further, the compositions can be in a form suitable for use in transdermal devices. These

formulations may be prepared via conventional processing methods. As an example, a cream or ointment is prepared by mixing hydrophilic material and water, together with about 5 wt% to about 10 wt% of the compound, to produce a cream or ointment having a desired consistency.

Pharmaceutical compositions of this invention can also be in a form suitable for rectal administration wherein the carrier is a solid. It is preferable that the mixture forms unit dose suppositories. Suitable carriers include cocoa butter and other materials commonly used in the art.

By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The terms "administration of" or "administering a" compound should be understood to mean providing a compound of the invention to the individual in need of treatment in a form that can be introduced into that individual's body in a therapeutically useful form and therapeutically useful amount, including, but not limited to: oral dosage forms, such as tablets, capsules, syrups, suspensions, and the like; injectable dosage forms, such as IV, IM, or IP, and the like; transdermal dosage forms, including creams, jellies, powders, or patches; buccal dosage forms; inhalation powders, sprays, suspensions, and the like; and rectal suppositories.

The terms "effective amount" or "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

As used herein, the term "treatment" or "treating" means any administration of a compound of the present invention and includes (1) inhibiting the disease in an animal that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease (i.e., arresting further development of the pathology and/or symptomatology), or (2) ameliorating the disease in an animal that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease (i.e., reversing the pathology and/or symptomatology).

The compositions containing compounds of the present invention may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. The term "unit dosage form" is taken to mean a single dose wherein all active and inactive ingredients are combined in a suitable system, such that the patient or person administering the drug to the patient can open a single container or package with the entire dose contained therein, and does not have to mix any components together from two or more containers or packages. Typical examples of unit dosage forms are tablets or capsules for oral administration, single dose vials for injection, or suppositories for rectal administration. This list of unit dosage forms is not intended to be limiting in any way, but merely to represent typical examples of unit dosage forms.

The compositions containing compounds of the present invention may conveniently be presented as a kit, whereby two or more components, which may be active or inactive ingredients, carriers, diluents, and the like, are provided with instructions for preparation of the actual dosage form by the patient or person administering the drug to the patient. Such kits may be provided with all necessary materials and ingredients contained therein, or they may contain instructions for using or making materials or components that must be obtained independently by the patient or person administering the drug to the patient.

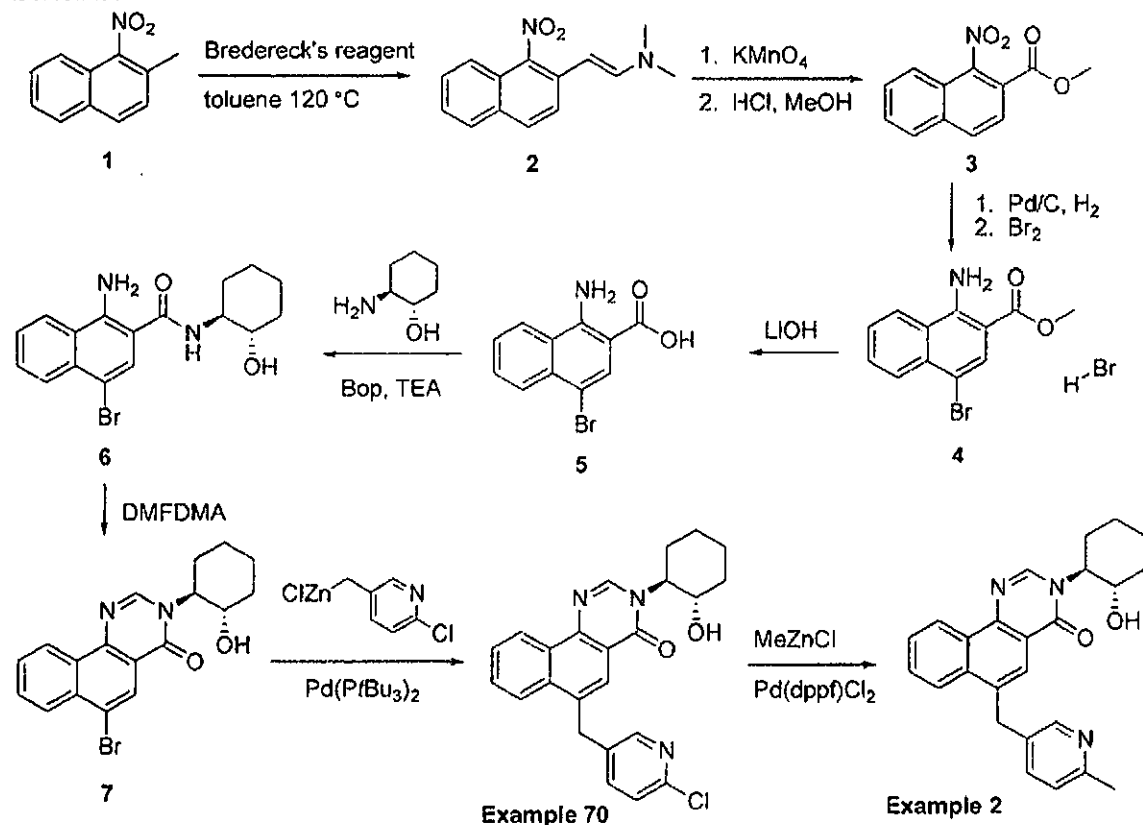
When treating or ameliorating a disorder or disease for which compounds of the present invention are indicated, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from about 0.1 mg to about 100 mg per kg of animal body weight, preferably given as a single daily dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. The total daily dosage is from about 1.0 mg to about 2000 mg, preferably from about 0.1 mg to about 20 mg per kg of body weight. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 7 mg to about 1,400 mg. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, preferably once or twice per day.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. For example, a formulation intended for the oral administration to humans may conveniently contain from about 0.005 mg to about 2.5 g of active agent, compounded with an appropriate and convenient amount of carrier material. Unit dosage forms will generally contain between from about 0.005 mg to about 1000 mg of the active ingredient, typically 0.005, 0.01 mg, 0.05 mg, 0.25 mg, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg or 1000 mg, administered once, twice or three times a day.

It will be understood, however, that the specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy.

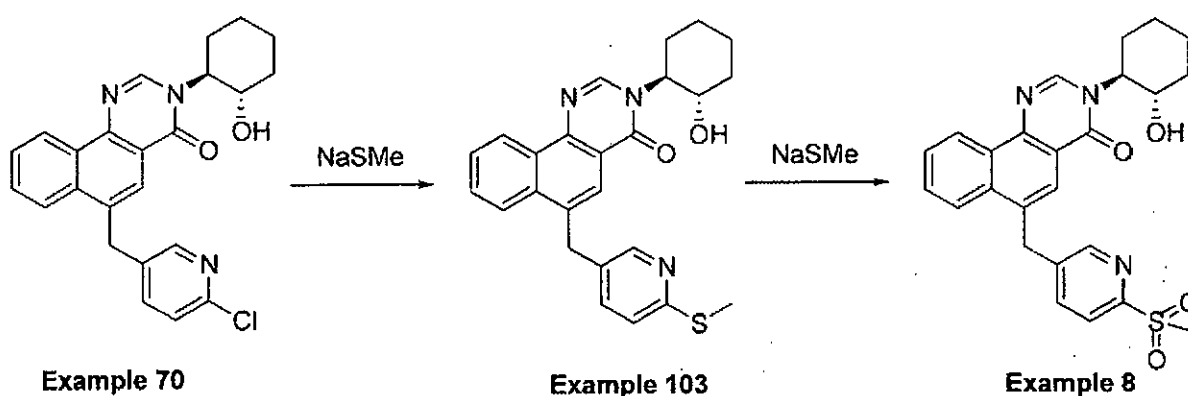
Several methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the schemes and examples herein. Starting materials are made according to procedures known in the art or as illustrated herein. The following examples are provided so that the invention might be more fully understood. The present invention also provides a method for the synthesis of compounds useful as intermediates in the preparation of compounds of the invention.

Scheme 1



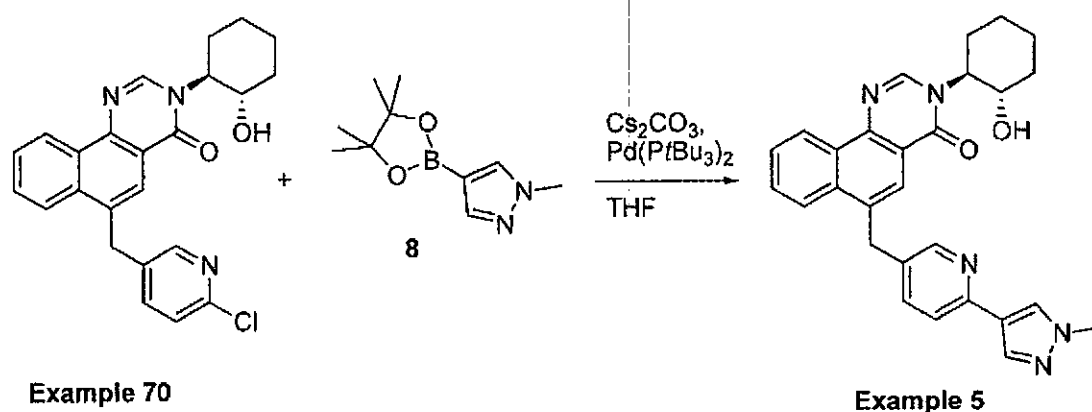
A general synthesis is shown in Scheme 1. Treatment of 2-methyl-1-nitronaphthalene **1** with Bredereck's reagent affords compound **2**. Alternatively, compound **1** may be treated with DMF DMA to afford **2**. Oxidation of **2** with a reagent like potassium permanganate followed by esterification using anhydrous methanol saturated with HCl affords ester **3**. Instead of use of anhydrous methanol, the reaction may occur in the presence of *t*-BuOH/H₂O, which would yield the free carboxylic acid analog of **3**. Reduction of the nitro group of **3** or its carboxylic acid analog via a catalyst such as palladium on carbon under an atmosphere of hydrogen, followed by bromination with bromine would afford **4** (or **5** in the case of the carboxylic acid analog). Hydrolysis of **4** using a base such as lithium hydroxide affords acid **5**. Amide bond formation with (1*S*,2*S*)-2-hydroxy-aminocyclohexane using a coupling reagent such as BOP (Benzotriazolyloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate) affords **6**. Cyclization of **6** to benzoquinazolinone **7** is mediated by dimethylformamide dimethylacetal. Finally, Negishi cross coupling of **7** with the appropriate zinc reagent using a catalyst such as bis(*tri-tert*-butylphosphine)palladium in a solvent like THF affords Example 70. This may further be functionalized via an additional Negishi coupling with methylzinc chloride to provide Example 2. The Negishi coupling may occur in the presence of Pd(dppf)Cl₂, or in the presence of Pd(Pt-Bu₃)₂ and THF.

Scheme 2



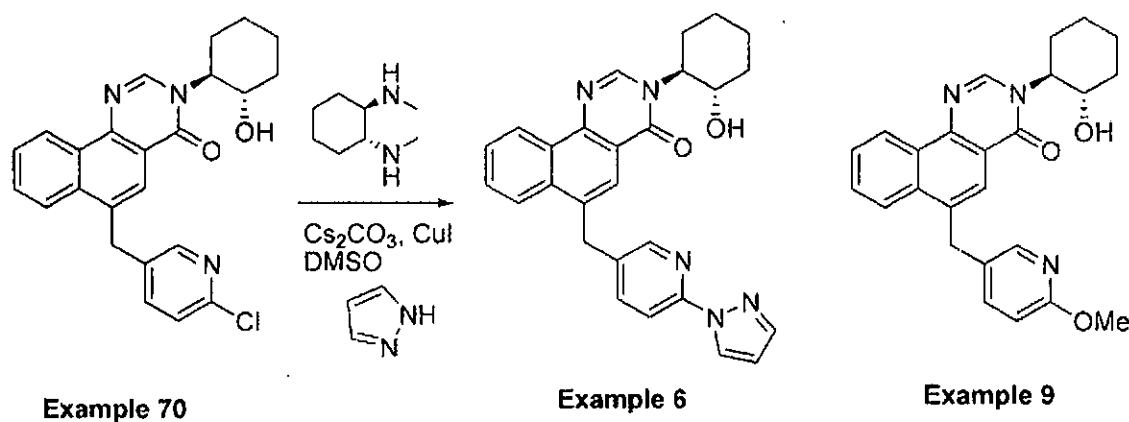
As shown in Scheme 2, Example 70 may be transformed into a number of other examples. Displacement of the chloride with a nucleophile such as sodium thiomethoxide in a solvent like DMSO or DMF at elevated temperature affords Example 103. Additional oxidation of Example 103 can be carried out using an oxidant such as 3-chloroperoxybenzoic acid in a solvent like dichloromethane to afford Example 8.

Scheme 3



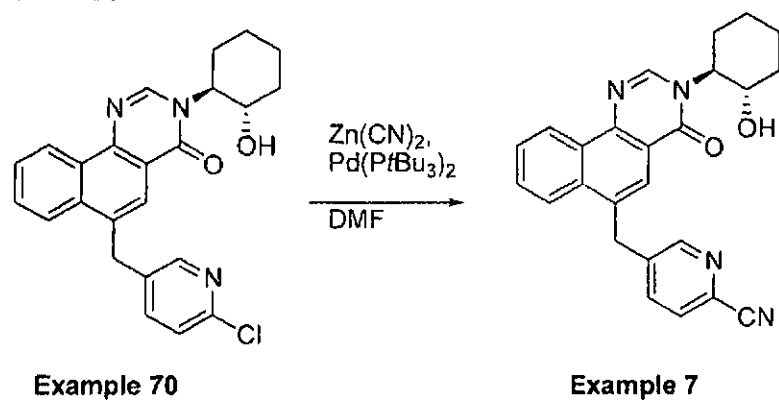
Additionally, as shown in Scheme 3, Example 70 may undergo a Suzuki-type cross coupling with a suitable boron reagent such as 8, in the presence of a base like cesium carbonate, a transition metal-ligand complex such as bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium in a solvent like THF to afford Example 5.

Scheme 4



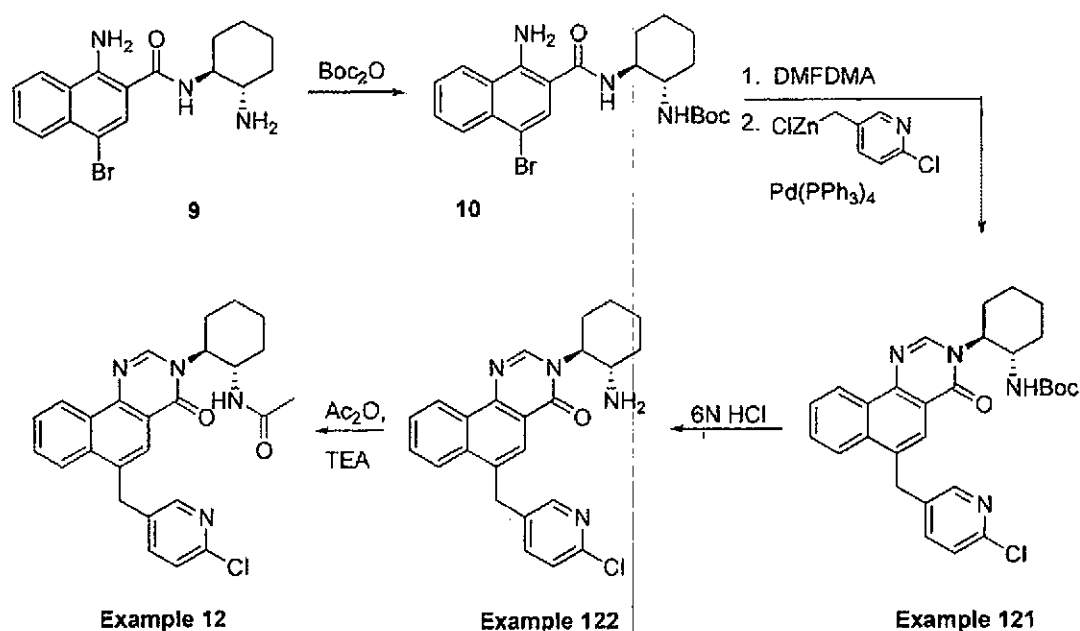
As can be seen in Scheme 4, copper catalyzed *N*-arylation can be effected with Example 70 using a heterocycle such as pyrazole, a ligand such as *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine, a base like cesium carbonate, and copper iodide in a suitable solvent like DMSO to afford Example 6. Similarly, Example 9 may be prepared by using methanol in place of pyrazole.

Scheme 5



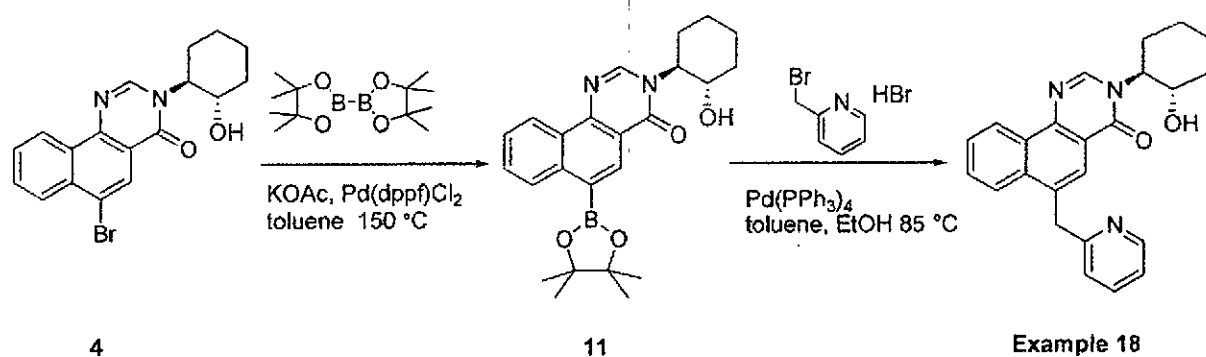
Other transition metals may be used in the cross-coupling. In Scheme 5, a zinc reagent such as zinc cyanide, a transition metal catalyst/ligand such as bis(*tri-tert*-butylphosphine)palladium(0), in a solvent like DMF transforms Example 70 in Example 7.

Scheme 6



In Scheme 6, intermediate **9** may be protected as Boc group using a reagent like di-*tert*-butyl dicarbonate to afford **10**. Cyclization of **10** is mediated by dimethylformamide dimethylacetal followed by Negishi coupling described in Example 70 to afford Example 121. The Boc group of Example 121 may be removed using a strong acid such as hydrogen chloride to afford Example 122. Further derivatization of Example 122 such as acylation, may be carried out using acetic anhydride and a base such as triethylamine to afford Example 12.

Scheme 7



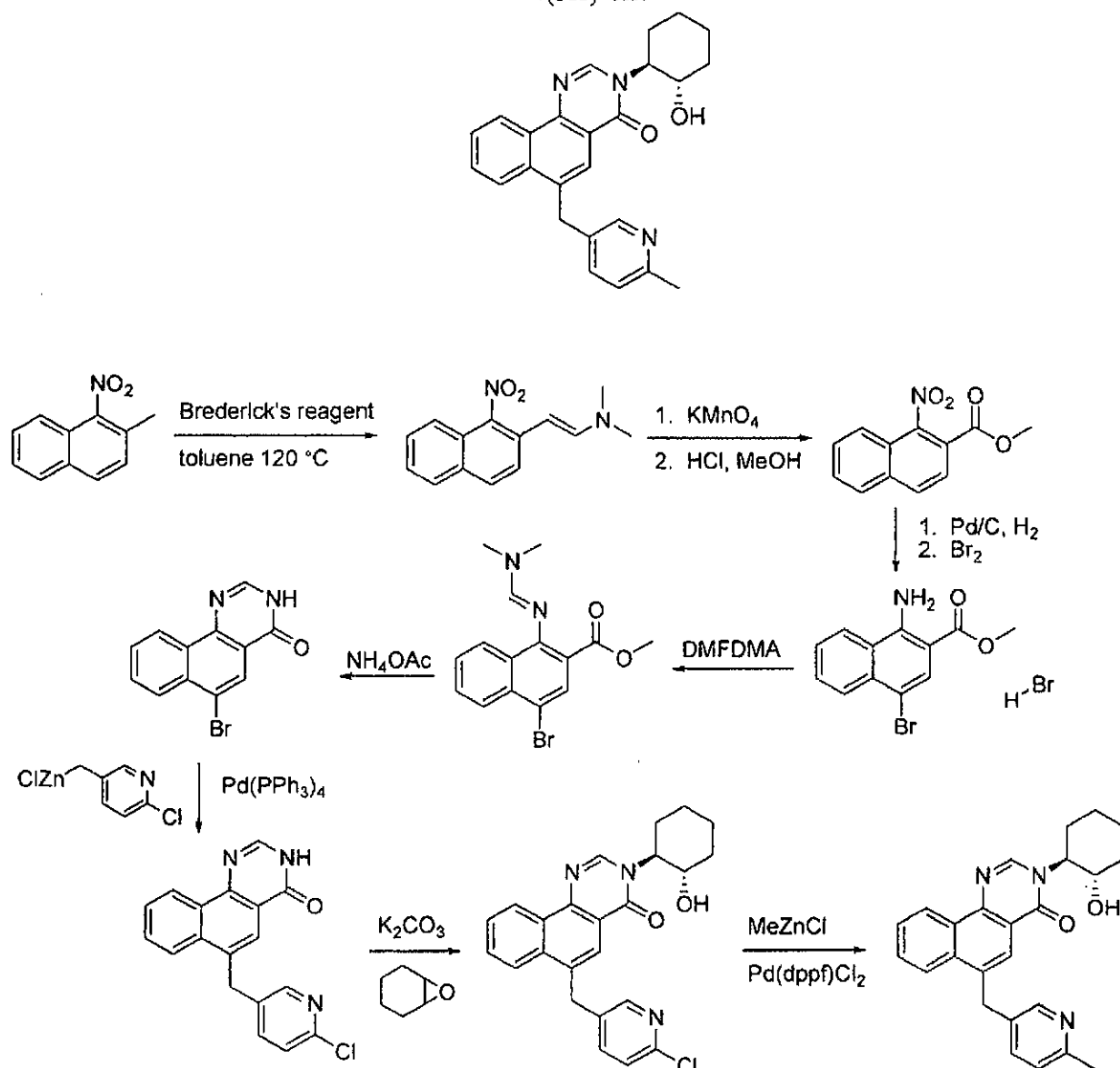
In Scheme 7, bromide **4** may be converted to boronate **11** using a boron reagent such as pinacol diboron ester, a base like potassium acetate, a transition metal/ligand complex such as [1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro-palladium(II), 1:1 complex with DCM in a solvent like toluene. Suzuki coupling of **11** with a halide such as 2-(bromomethyl)pyridine hydrobromide, a

transition metal/ligand complex such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, a base like sodium carbonate in solvents such as toluene and ethanol affords Example 18.

The following examples are provided to illustrate the invention and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any manner.

EXAMPLE 1

rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



A solution of 2-methyl-1-nitronaphthalene (5.00 g, 26.7 mmol) and *tert*-butoxybis(dimethylamino)methane (8.27 g, 40.1 mmol) in 10 mL of toluene was refluxed at 120

°C for 15 h. Additional *tert*-butoxybis(dimethylamino)methane (3.76 g, 13.4 mmol) was added and the reaction was refluxed at 120 °C for another 24 h. The mixture was cooled to rt and 50 mL of hexanes was added. After vigorously stirring for 30 min, a brick red solid was collected, washed with additional hexanes, and dried to provide (*E*)-*N,N*-dimethyl-2-(1-nitro-2-naphthyl)ethylenamine that gave proton NMR spectra consistent with theory.

To a solution of the above compound (10.0 g, 41.3 mmol) and potassium carbonate (13.7 g, 99.0 mmol) in 300 mL of 1:1 *t*-BuOH:H₂O was added potassium permanganate (15.7 g, 99.0 mmol) slowly over 30 min. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h, and a black precipitate was filtered and washed twice with 100 mL of water. The filtrate was concentrated to 200 mL in volume, and acidified with 6 *N* HCl to pH ~2. A beige precipitate was collected, washed twice with 100 mL of water, and dried to provide 1-nitro-2-naphthoic acid that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 218.1 for [M+H]⁺.

A solution of the above compound (32.5 g, 150 mmol) in 150 mL of MeOH was cooled to 0 °C and saturated with gaseous HCl. The solution was warmed to rt and then heated at 90 °C for 22 h. The solution was again saturated with HCl(g), heated at 90 °C for 20 h, then cooled to rt. The beige precipitate was collected, washed with water and MeOH, and dried to provide methyl 1-nitro-2-naphthoate that gave proton NMR spectra consistent with theory.

To a solution of the above compound (10.0 g, 43.3 mmol) in 250 mL of MeOH and 3 mL of THF was added palladium on carbon (10 mol%). The reaction was placed under an atmosphere of hydrogen (1 atm) for 14 h. The mixture was filtered, the solids were washed with additional MeOH and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was concentrated twice with toluene and dried *in vacuo* to provide methyl 1-amino-2-naphthoate that gave a mass ion (ES+) of 202.1 for [M+H]⁺.

To a solution of the above compound (8.70 g, 43.2 mmol) in 200 mL of 1:1 dioxane:CCl₄ at 0 °C was added a solution of bromine (2.23 mL, 43.2 mmol) in 40 mL of 1:1 dioxane:CCl₄ dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h, filtered and washed with Et₂O, and dried to provide methyl 1-amino-4-bromo-2-naphthoate hydrobromide that gave proton NMR spectra consistent with theory.

A solution of the above compound (3.20 g, 8.86 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (3.56 mL, 26.6 mmol) was heated at 100 °C for 2 h. Additional *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (1.19 mL, 8.9 mmol) was added and the solution was heated at 100 °C for an additional 3 h. The reaction was cooled to rt, concentrated, and dried to provide crude methyl 4-bromo-1-{[(1*E*)-(dimethylamino)methylene]amino}-2-naphthoate that gave a mass ion (ES+) of 337.1 (⁸¹Br) for [M+H]⁺.

A solution of the above compound (2.20 g, 6.56 mmol) and ammonium acetate (0.607 g, 7.88 mmol) in 10 mL of acetic acid was heated at 140 °C for 3 h. The reaction was cooled to rt, diluted with 50 mL of water, filtered, washed with water and Et₂O, and dried on high vac to

provide 6-bromobenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one that gave a mass ion (ES⁺) of 276.9 (⁸¹Br) for [M+H]⁺.

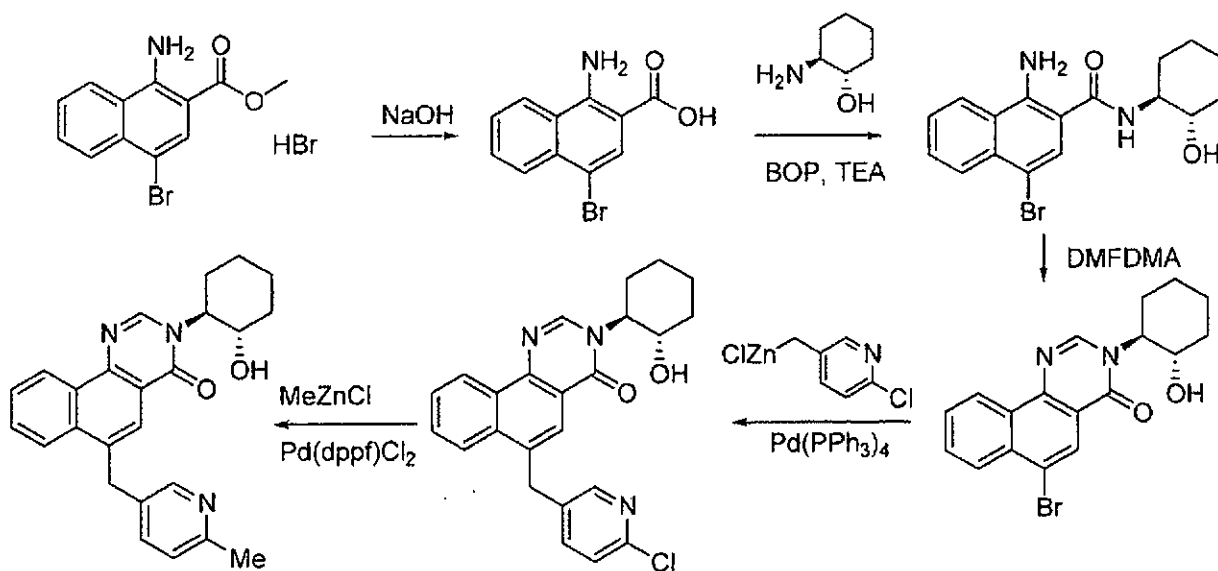
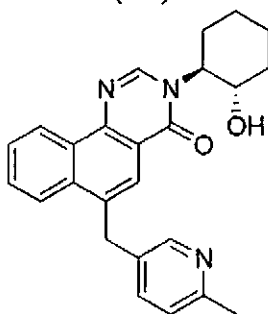
To a round bottom flask containing the above compound (1.00 g, 3.64 mmol) under an atmosphere of nitrogen was added (2-chloro-5-pyridyl)methylzinc chloride (21.8 mL, 0.5 M in THF, 10.9 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (10 mol%). Alternatively, bis(tri-*t*-butylphosphine)palladium could be used. The reaction was heated at 90 °C for 7 h, cooled to rt, and diluted with 50 mL of ethyl acetate and 50 mL of water. A beige solid was removed via filtration and the filtrate was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was washed with dichloromethane and dried *in vacuo* to provide 6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 322.0 for [M+H]⁺.

To a solution of the above compound (0.400 g, 1.24 mmol) in 5 mL of DMF was added potassium carbonate (0.344 g, 2.49 mmol) and cyclohexene oxide (0.366 g, 3.73 mmol). The reaction was heated to 120 °C in a sealed pressure vessel for 15 h, and cooled to rt, and diluted with ethyl acetate and water. The mixture was partitioned and the organic extract was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 10-50% ethyl acetate in hexanes, to provide *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 419.9 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 3H), 1.40-1.35 (m, 3H).

To a solution of the above compound (0.225 g, 0.536 mmol) in 5 mL of THF under an atmosphere of nitrogen was added methyl zinc chloride (0.536 mL, 2 M in THF, 1.07 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), 1:1 complex with DCM (10 mol%). The reaction was heated at 90 °C for 3 h, and additional methyl zinc chloride (0.536 mL, 2 M in THF, 1.07 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), 1:1 complex with DCM (5 mol%) were added. The mixture was heated at 100 °C for 15 h, cooled to rt, and diluted with ethyl acetate and water. A beige solid was removed via filtration and the organic layer of the filtrate was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 20-100% ethyl acetate in hexanes, to provide the title compound that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 400.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-8.99 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95-7.76 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 3H), 1.65-1.39 (m, 5H).

EXAMPLE 2

3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



Methyl 1-amino-4-bromo-2-naphthoate hydrobromide was prepared as described in Example 1. To a solution of methyl 1-amino-4-bromo-2-naphthoate hydrobromide (2.00 g, 5.54 mmol) in 20 mL of THF was added sodium hydroxide (11.1 mL, 20% aqueous, 55.4 mmol). Alternatively, lithium hydroxide could be used. The mixture was stirred at 50 °C for 20 h, then heated at 90 °C for 2 h. The solvent was removed *in vacuo* and hydrochloric acid (1 N aqueous) was added until pH ~2. The beige solid was collected via filtration, washed twice with water, and dried to

provide 1-amino-4-bromo-2-naphthoic acid that gave a mass ion (ES+) of 266.0 (^{79}Br) for $[\text{M}+\text{H}]^+$.

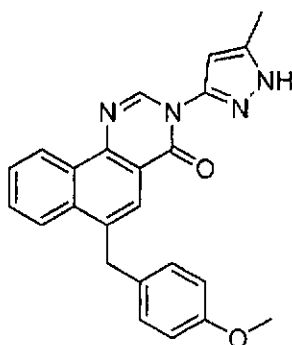
To a solution of the above compound (0.950 g, 3.57 mmol) in 5 mL of dichloromethane was added (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy)[tris(dimethylamino)]phosphonium hexafluorophosphate (1.82 g, 4.12 mmol), (1*S*, 2*S*)-2-aminocyclohexanol (0.493 g, 4.28 mmol), and triethylamine (0.99 mL, 7.1 mmol). The mixture was stirred at rt for 15 h and then diluted with dichloromethane and water. The resultant beige solid was collected via filtration, washed with dichloromethane and water, and dried to provide 1-amino-4-bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-2-naphthamide that gave a mass ion (ES+) of 364.9 (^{81}Br) for $[\text{M}+\text{H}]^+$.

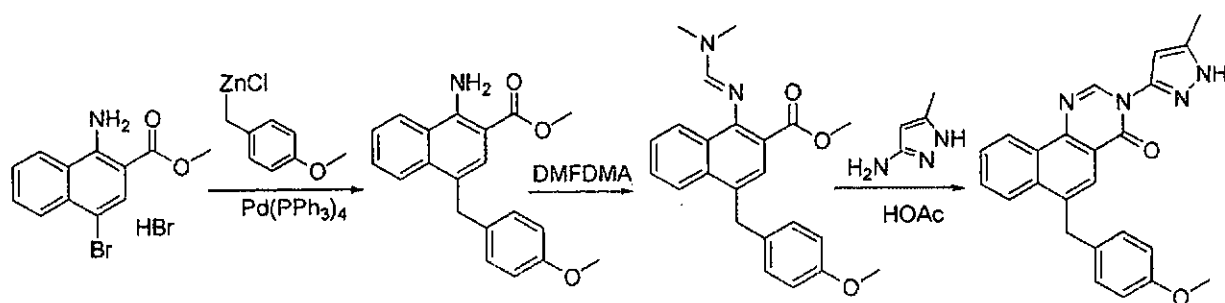
A solution of the above compound in *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (3.06 mL, 22.8 mmol) was heated at 80 °C for 15 h. The reaction was cooled to rt, concentrated *in vacuo*, and dried to provide 6-bromo-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one that gave a mass ion (ES+) of 374.8 (^{81}Br) for $[\text{M}+\text{H}]^+$.

The titled compound was prepared by employing the procedures described in Example 1 that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 400.0 for $[\text{M}+\text{H}]^+$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.99 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95-7.76 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (br s, 1 H), 2.48 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 3H), 1.65-1.39 (m, 5H).

EXAMPLE 3

6-(4-methoxybenzyl)-3-(5-methyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one





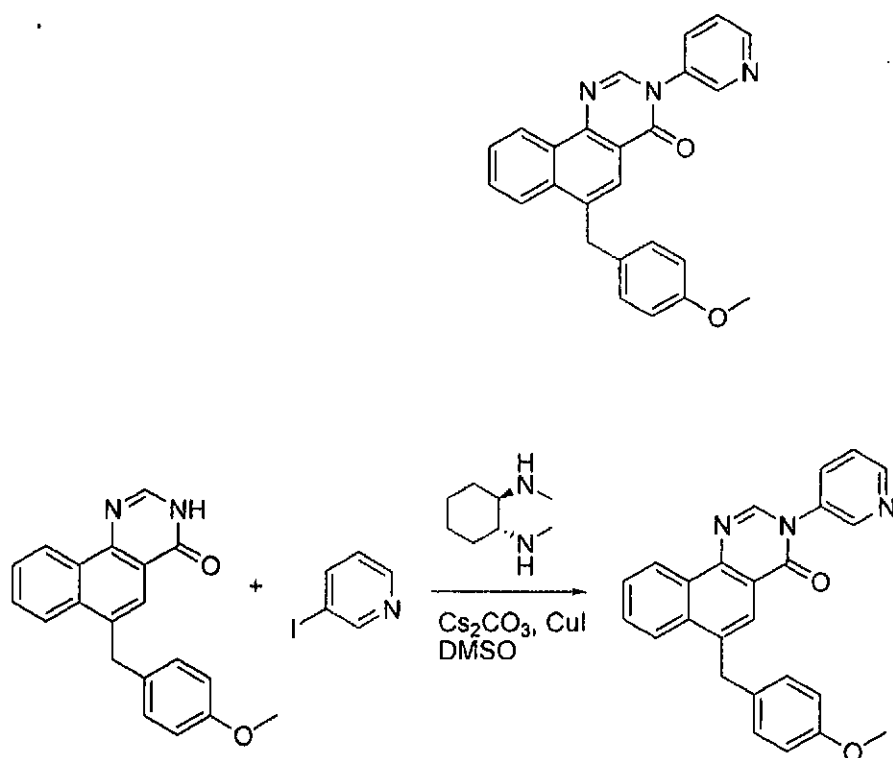
Methyl 1-amino-4-bromo-2-naphthoate hydrobromide was prepared as described in Example 1. To a round bottom flask containing methyl 1-amino-4-bromo-2-naphthoate hydrobromide (3.50 g, 9.69 mmol) under an atmosphere of nitrogen was added 4-methoxybenzylzinc chloride (97.0 mL, 0.5 M in THF, 48.5 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (10 mol%). The mixture was heated at 90 °C for 7 h, cooled to rt, and diluted with 50 mL of ethyl acetate and 50 mL of water. The mixture was partitioned and the organic extract was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 0-20% ethyl acetate in hexanes, to provide methyl 1-amino-4-(4-methoxybenzyl)-2-naphthoate that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 322.0 for $[M+H]^+$.

A solution of the above prepared compound (1.41 g, 4.39 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (1.76 mL, 13.2 mmol) was heated at 100 °C for 4 h. Additional *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (0.44 mL, 3.3 mmol) was added and the solution was heated at 100 °C for 1 h. The mixture was cooled to rt, concentrated *in vacuo* to provide methyl 1-(((1*E*)-(dimethylamino)methylene)amino)-4-(4-methoxybenzyl)-2-naphthoate that gave a mass ion (ES+) of 377.0 for $[M+H]^+$.

To a solution of the above prepared compound (0.040 g, 1.1 mmol) in 0.5 mL of acetic acid was added 3-amino-5-methylpyrazole (10.7 mg, 1.10 mmol). The mixture was heated at 100 °C for 6 h and then cooled to rt and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave a mass ion (ES+) of 433.1653 for $[M+H]^+$.

EXAMPLE 4

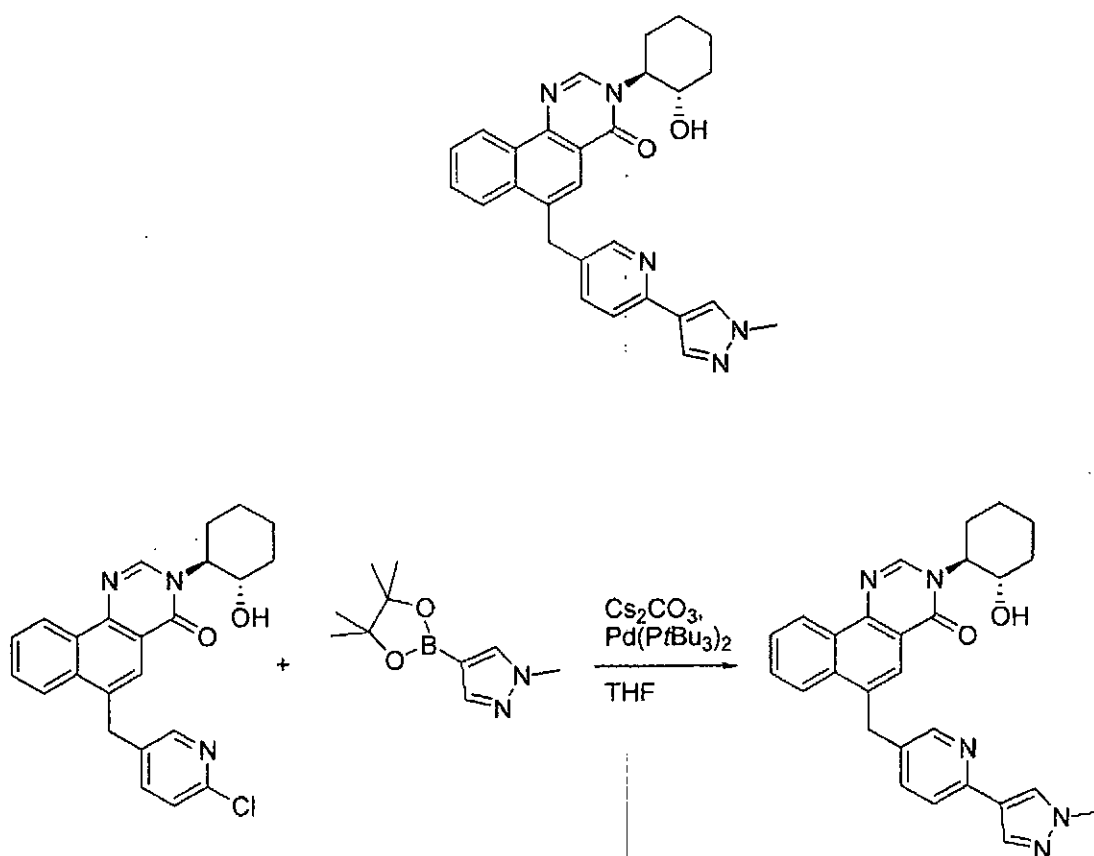
6-(4-methoxybenzyl)-3-pyridin-3-ylbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



6-(4-methoxybenzyl)benzo[h]quinazolin-4(3H)-one was prepared by the same procedure as described for 6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]benzo[h]quinazolin-4(3H)-one in Example 1. To a solution of 6-(4-methoxybenzyl)benzo[h]quinazolin-4(3H)-one (0.030 g, 0.095 mmol) and 3-iodopyridine (0.058 g, 0.28 mmol) in 2 mL of THF and 1 mL of DMSO under an atmosphere of nitrogen was added cesium carbonate (0.19 mL, 1 N aqueous, 0.19 mmol), *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (1.3 mg, 0.0095 mmol), and copper(I) iodide (1.8 mg, 0.095 mmol). The reaction was heated at 120 °C for 15 h, cooled to rt, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 393.9 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9.07 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.74-7.54 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.20-2.18 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.58-1.39 (m, 3H), 1.29-1.18 (m, 2H).

EXAMPLE 5

rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridine-3-yl)methyl]benzo[h]quinazolin-4(3H)-one

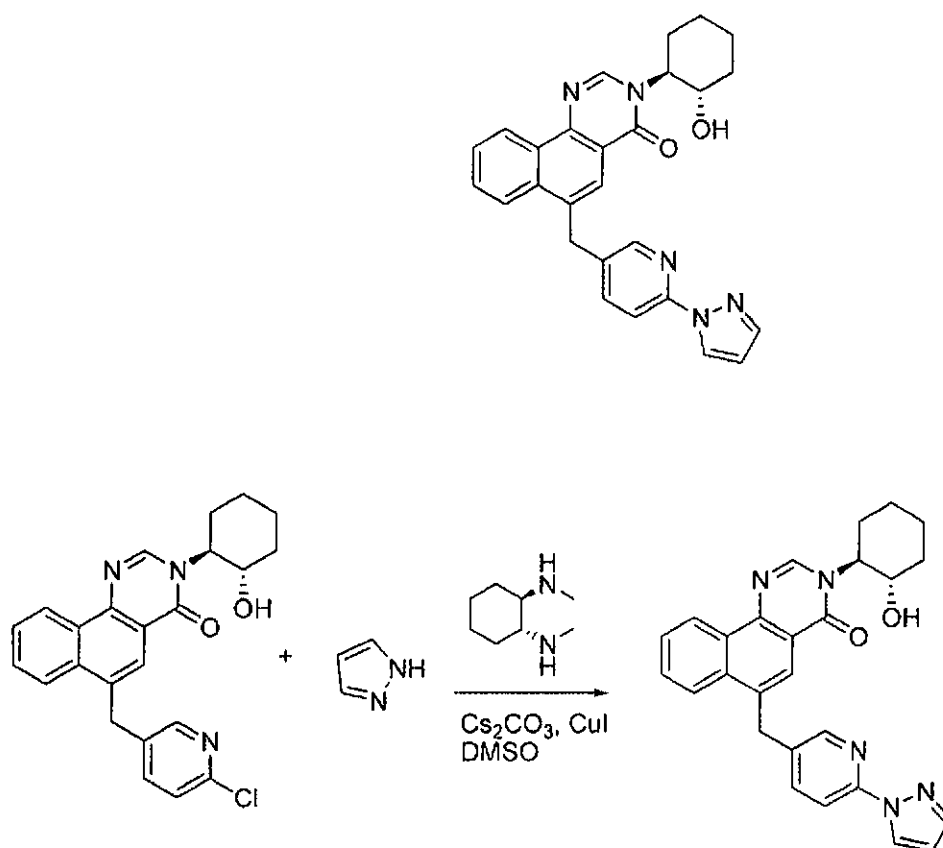


rac-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one was prepared as described in Example 1.

To a solution of *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.080 g, 0.19 mmol) in 3 mL of THF under an atmosphere of nitrogen was added cesium carbonate (0.38 mL, 1 N aqueous, 0.38 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole (0.079 g, 0.38 mmol), and bis(*tri-tert*-butylphosphine)palladium(0) (10 mol%). The reaction was heated at 100 °C for 20 h, cooled to rt, and diluted with ethyl acetate and water. The organic layer was removed and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 100% ethyl acetate, to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 466.0 for $[\text{M}+\text{H}]^+$: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02-8.99 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.82-7.62 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 4H).

EXAMPLE 6

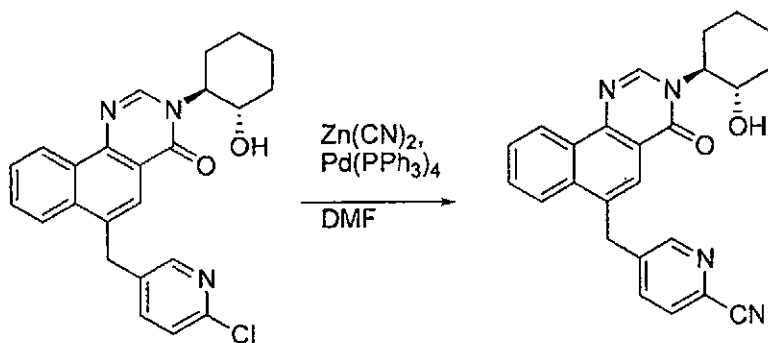
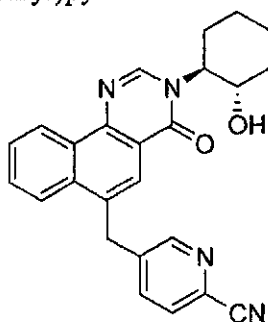
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-{{[6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



To a solution of *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.050 g, 0.12 mmol) and pyrazole (0.024 g, 0.36 mmol) in 2 mL of DMSO under an atmosphere of nitrogen was added cesium carbonate (0.24 mL, 1 N aqueous, 0.24 mmol), *trans*-*N,N*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (1.7 mg, 0.012 mmol), and copper(I) iodide (2.3 mg, 0.012 mmol). The mixture was heated at 130 °C for 24 h, cooled to rt, and purified via preparative reverse phase HPLC. The appropriate fractions were concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 452.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01-8.99 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.63 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H), 1.18-1.10 (m, 1H).

EXAMPLE 7

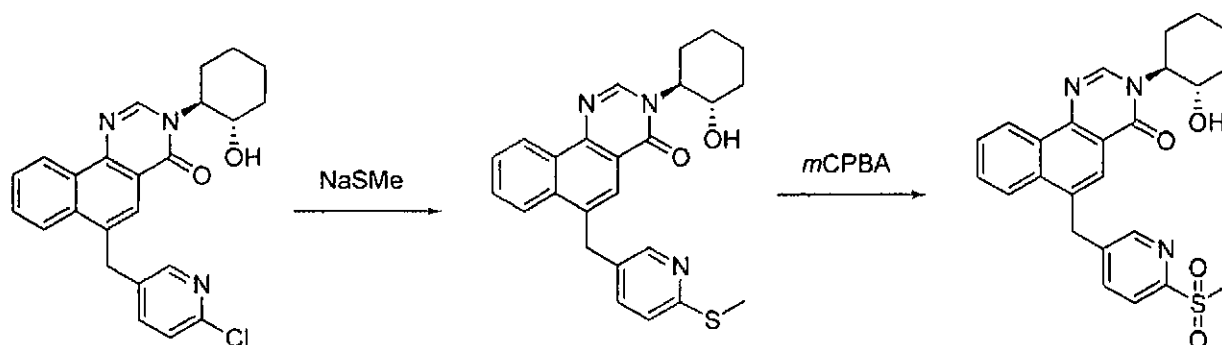
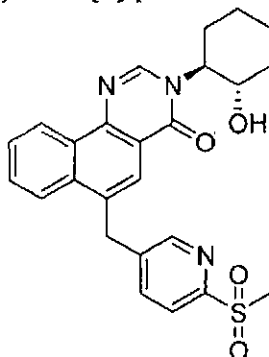
rac-5-({3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-6-yl}methyl)pyridine-2-carbonitrile



To a solution of *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.050 g, 0.12 mmol) and zinc cyanide (0.042 g, 0.36 mmol) in 2 mL of DMF under an atmosphere of nitrogen was added bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium(0) (10 mol%). The mixture was irradiated in a microwave reactor at 160 °C for 1 h, cooled to rt, filtered, and purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 411.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 (br s, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.59-1.21 (m, 3H).

EXAMPLE 8

rac-3-[(*trans*-2-hydroxycyclohexyl)-6-{{[6-methylsulfonyl]pyridine-3-yl}methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



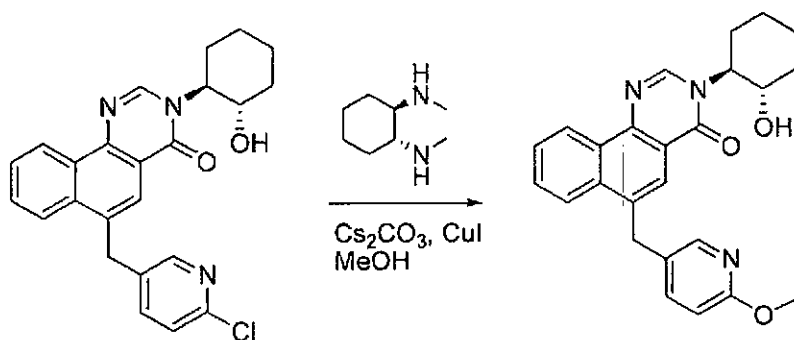
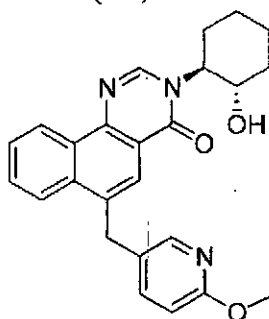
A solution of *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[(*trans*-2-hydroxycyclohexyl)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.150 g, 0.357 mmol) and sodium thiomethoxide (0.075 g, 1.1 mmol) in 2 mL of DMF was heated at 120 °C for 15 h, cooled to rt and diluted with ethyl acetate. The organic solution was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 0-50% ethyl acetate in hexanes, to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 432.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.59-1.43 (m, 3H).

To a solution of the above prepared compound (0.045 g, 0.10 mmol) in 3 mL of dichloromethane at 0 °C was added 3-chloroperoxybenzoic acid (0.045 g, 0.26 mmol). The mixture was warmed to rt, stirred for 2 h and then purified via silica gel chromatography, eluting with 20-70% ethyl acetate in hexanes, to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 463.8 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.03 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.72-7.66 (m,

3H), 4.65 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.61-1.43 (m, 4H).

EXAMPLE 9

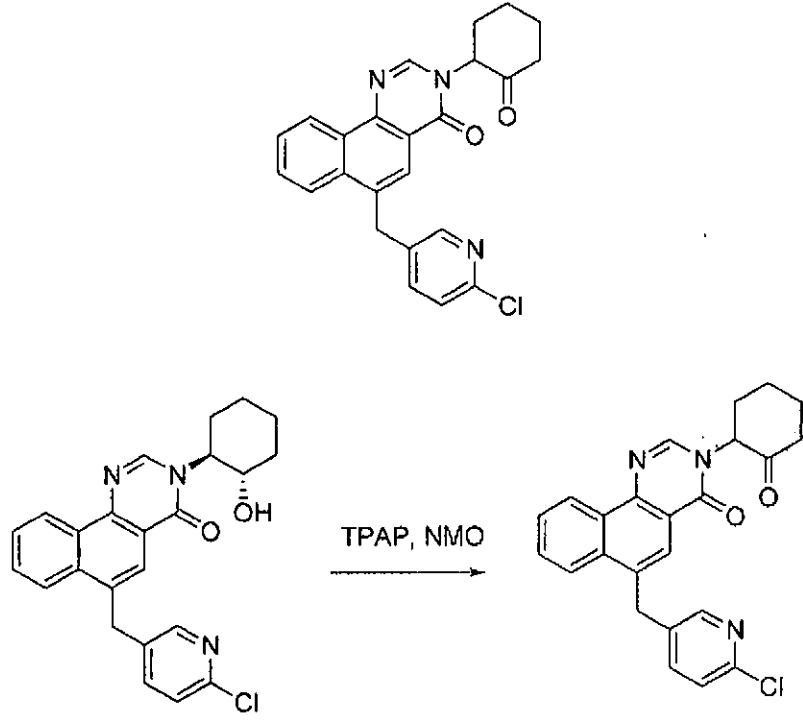
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



To a solution of *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.150 g, 0.357 mmol) in 3 mL of MeOH under an atmosphere of nitrogen was added *trans*-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (1.7 mg, 0.012 mmol), and copper(I) iodide (2.3 mg, 0.012 mmol). The mixture was irradiated in a microwave reactor at 160 °C for 4 h, cooled to rt and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 0-100% ethyl acetate in hexanes, to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 416.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 3H).

EXAMPLE 10

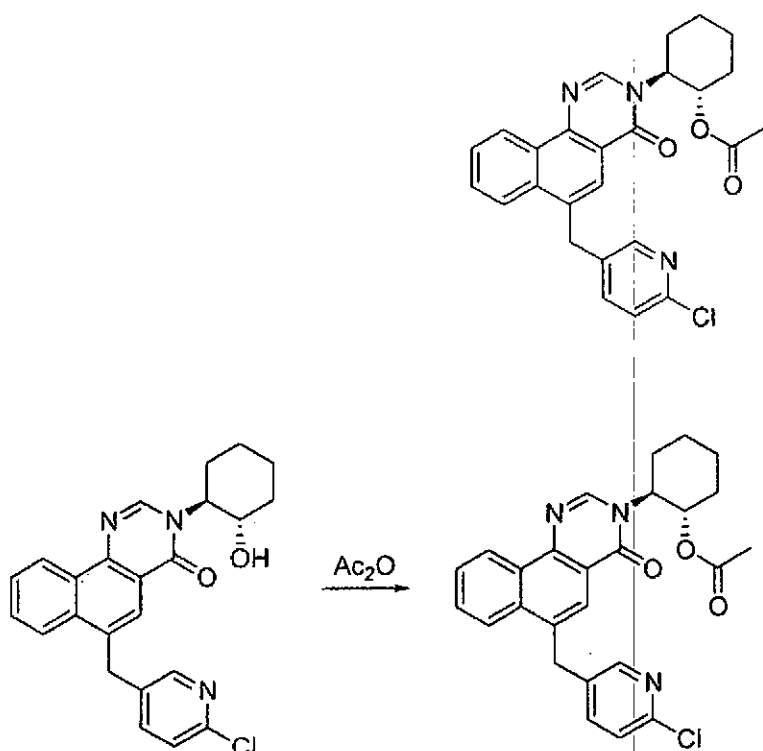
6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-(2-oxycyclohexyl)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



To a solution of *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[(*trans*-2-hydroxycyclohexyl)carbonyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.050 g, 0.12 mmol) in 3 mL of dichloromethane containing powdered 4Å molecular sieves was added 4-methylmorpholine *N*-oxide (0.018 g, 0.16 mmol). After 15 min, tetrabutylammonium perruthenate (0.013 g, 0.036 mmol) was added and after 30 min, the mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 417.9 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-9.00 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.06-1.83 (m, 2H).

EXAMPLE 11

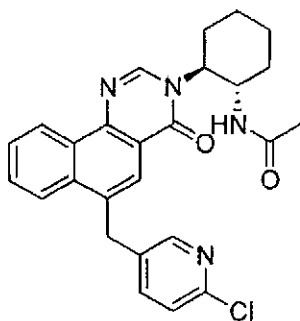
trans-2-[6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-4-oxobenzo[*h*]quinazolin-3(4*H*)-yl]cyclohexyl *rac*-acetate



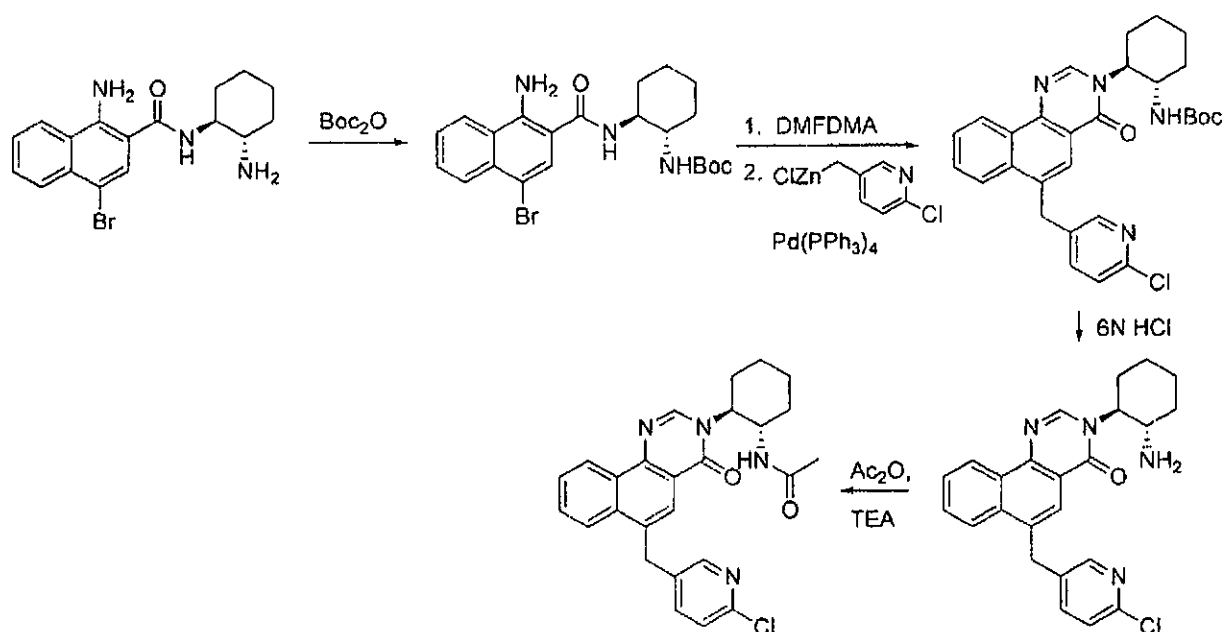
To a solution of *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.040 g, 0.095 mmol) in 2 mL of CH₂Cl₂ at 0 °C was added acetic anhydride (0.011 mL, 0.11 mmol) and triethylamine (0.026 mL, 0.20 mmol). The mixture was warmed to rt and after 15 h, concentrated *in vacuo*. The residue was purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 461.9 for [M+H]⁺.

EXAMPLE 12

N-{(1*S*,2*S*)-2-[6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-4-oxobenzo[*h*]quinazolin-3(4*H*)-yl]cyclohexyl}acetamide



39



1-Amino-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]-4-bromo-2-naphthamide was prepared by the procedure described for the synthesis of 1-amino-4-bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-2-naphthamide in Example 1.

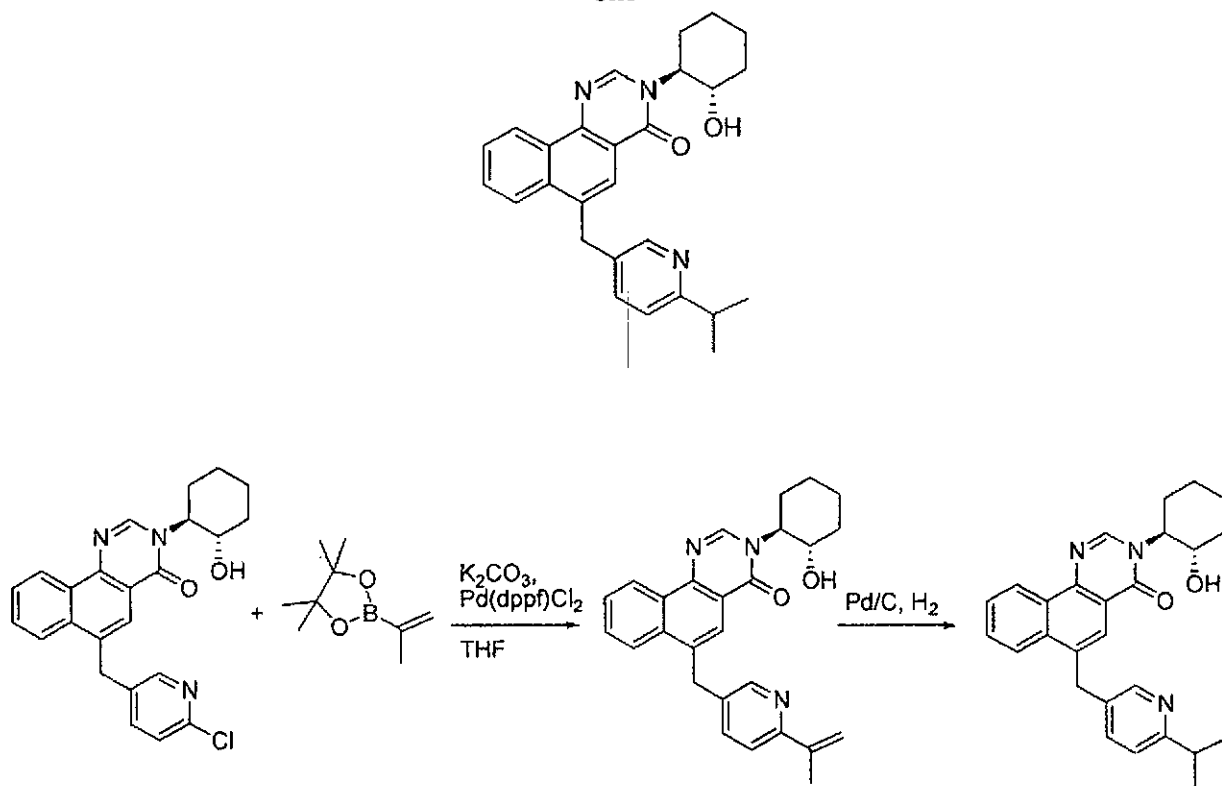
To a solution of 1-amino-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]-4-bromo-2-naphthamide (0.460 g, 1.27 mmol) in 20 mL of dichloromethane was added di-*tert*-butyl dicarbonate (0.305 g, 1.40 mmol). The mixture was stirred at rt for 4 h and then purified via silica gel chromatography, eluting with 0-20% ethyl acetate in hexanes, to provide *tert*-butyl {(1*S*,2*S*)-2-[(1-amino-4-bromo-2-naphthoyl)amino]cyclohexyl}carbamate that gave a mass ion (ES⁺) of 463.9 for [M+H]⁺. The above prepared compound was converted to provide *tert*-butyl {(1*S*,2*S*)-2-[6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-4-oxobenzo[*h*]quinazolin-3(4*H*)-yl]cyclohexyl}carbamate by the procedure described for the synthesis of 6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one in Example 2.

To a solution of *tert*-butyl {(1*S*,2*S*)-2-[6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-4-oxobenzo[*h*]quinazolin-3(4*H*)-yl]cyclohexyl}carbamate (0.080 g, 0.15 mmol) in 2 mL of methanol was added hydrochloric acid (0.15 mL, 6 N aqueous, 0.92 mmol). The reaction was heated at 60 °C for 2 h, cooled to ambient temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was concentrated twice with toluene. The residue was purified via preparative reverse phase HPLC to provide 3-[(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 419.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9.10-9.08 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.43-7.36 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 4H), 1.70-1.56 (m, 4H).

To a solution of the above prepared compound (0.025 g, 0.055 mmol) in 2 mL of dichloromethane at 0 °C was added triethylamine (0.023 mL, 0.16 mmol) and acetic anhydride (0.0078 mL, 0.082 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h, diluted with dichloromethane and washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 10-100% ethyl acetate in hexanes, to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 460.9 for $[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11-9.08 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 3H) 1.72 (s, 3H), 1.60-1.41 (m, 3H).

EXAMPLE 13

3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-isopropylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



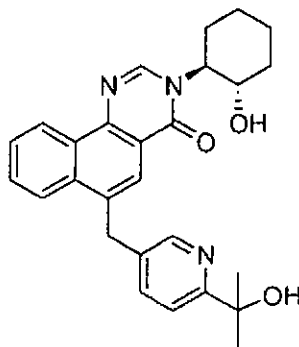
To a solution of *rac*-6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.250 g, 0.595 mmol) in 3 mL of THF and 0.5 mL of water under an atmosphere of nitrogen was added potassium carbonate (0.091 g, 0.66 mmol), isopropenylboronic acid pinacol ester (0.200 g, 1.19 mmol), and [1,1'-bis(diphenyl)-

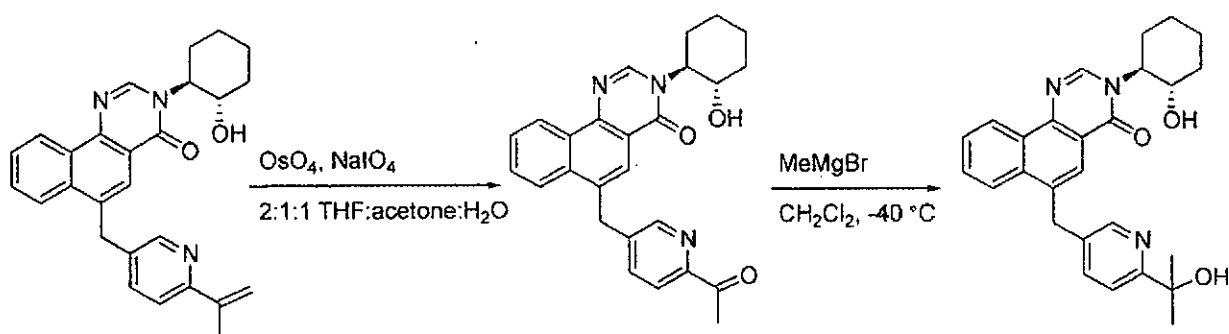
phosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), 1:1 complex with DCM (10 mol%) (0.022 g, 0.030 mmol). The mixture was heated at 100 °C for 18 h, cooled to rt, and diluted with ethyl acetate and water. The mixture was partitioned and the organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 10-50% ethyl acetate in hexanes, to provide 3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-isopropenylpyridin-3-yl)methylbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 426.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.03 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 3H), 1.58-1.44 (m, 3H).

To a solution of the above compound (0.030 g, 0.71 mmol) in 3 mL of MeOH was added palladium on carbon (10 mol%). The mixture was placed under an atmosphere of hydrogen (1 atm) for 3 h and was then filtered through a pad of Celite, which was washed with MeOH. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 428.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04-9.00 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.63-1.41 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

EXAMPLE 14

3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[[6-(1-hydroxy-1-methylethyl)pyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one





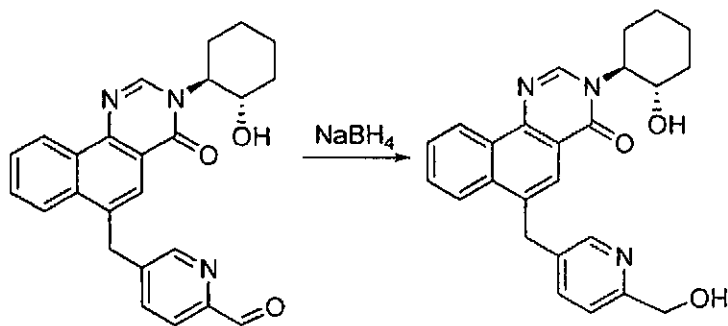
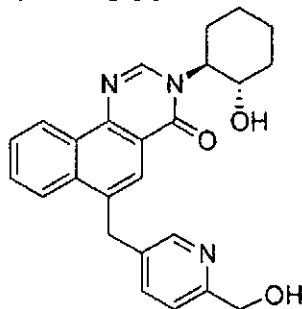
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-isopropenylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one was prepared as described in Example 13.

To a solution of 3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-isopropenylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one in 4 mL solution of THF:acetone:water (2:1:1) was added sodium periodate (0.075 g, 0.353 mmol), and osmium tetroxide (4 wt% in water, 3 drops from a 9" pipet) and after 4 h, additional osmium tetroxide (4 wt% in water, 3 drops from a 9" pipet) was added. After an additional 3 h, the mixture was diluted with ethyl acetate, washed with aqueous sodium thiosulfate and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 10-50% ethyl acetate in hexanes, to provide 6-[(6-acetylpyridin-3-yl)methyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 428.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.60-1.42 (m, 3H).

To a solution of the above prepared compound (0.010 g, 0.023 mmol) in 2 mL of dichloromethane at -40 °C was added methylmagnesium bromide (0.016 mL, 3.0 M diethyl ether solution, 0.047 mmol). After 1 h -40 °C, the mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride, concentrated *in vacuo*, and purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 444.1 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.12-9.10 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43-3.41 (m, 1H), 8.12-8.00 (m, 3H), 7.81-7.73 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.21-4.10 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.56-1.43 (m, 3H).

EXAMPLE 15

rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-{[6-(hydroxymethyl)pyridine-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



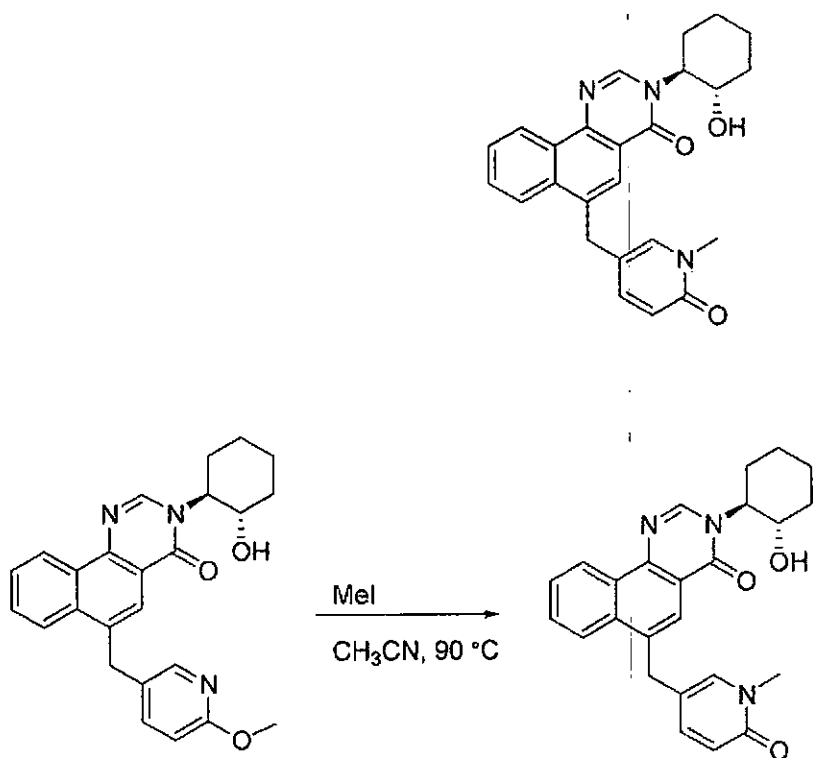
Rac-5-({3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-6-yl}methyl)pyridine-2-carbaldehyde was prepared by the same procedure as described for the synthesis of 6-[(6-acetylpyridin-3-yl)methyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one in Example 14.

To a solution of *rac*-5-({3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-6-yl}methyl)pyridine-2-carbaldehyde (0.070 g, 0.17 mmol) in 3 mL of MeOH was added sodium borohydride (0.0096 g, 0.25 mmol). After 1 h, the mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride, concentrated *in vacuo*, and diluted with ethyl acetate. The organic solution was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave a proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 416.0 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06-9.04 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.69-4.61

(m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.72-1.40 (m, 6H).

EXAMPLE 16

rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



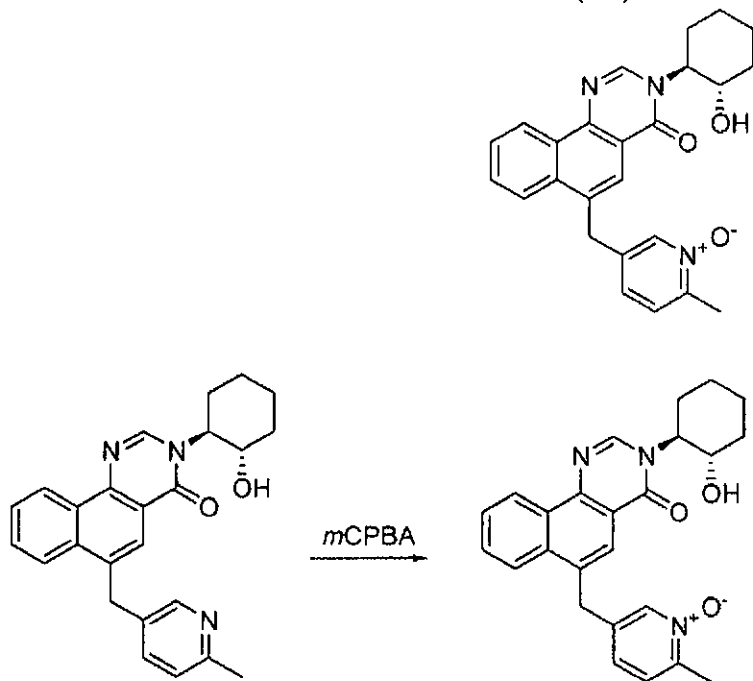
Rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one was prepared as described in Example 9.

To a solution of *rac*-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.025 g, 0.060 mmol) in 1 mL of acetonitrile in a screw capped vial was added iodomethane (0.031 g, 0.22 mmol). The vessel was sealed and heated at 90 °C for 48 h, cooled to rt, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 416.1 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07-9.05 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H),

7.02 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.28-1.88 (m, 5H), 1.59-1.44 (m, 3H).

EXAMPLE 17

3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methyl-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



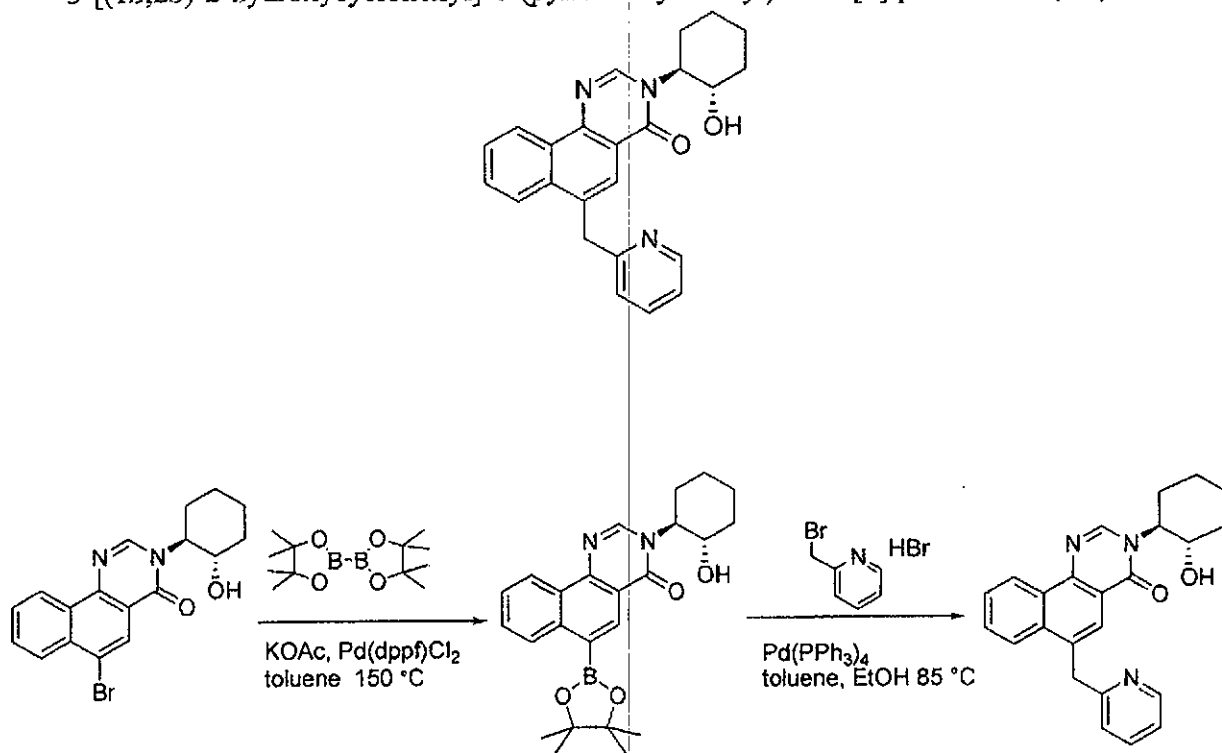
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one was prepared as described in Example 2.

To a suspension of 3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one hydrochloride (0.050 g, 0.12 mmol) in 0.6 mL of dichloromethane was added triethylamine (0.012 g, 0.12 mmol). Upon dissolution of the suspension, 3-chloroperoxybenzoic acid (0.031 g, 0.13 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 15 h. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with saturated aqueous sodium carbonate, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 0-10% methanol in dichloromethane, to provide the title compound that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES⁺) of 416.1967 for [M+H]⁺: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99-8.96 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 6.91 (d, J

= 8.1 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.58-1.40 (m, 3H).

EXAMPLE 18

3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-(pyridin-2-ylmethyl)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



6-bromo-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one was prepared as described in Example 2.

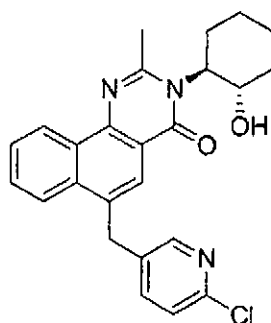
To a solution of 6-bromo-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one (0.300 g, 0.804 mmol) in 6.5 mL of toluene was added bis(pinacolato)diboron (0.225 g, 0.884 mmol), potassium acetate (0.158 g, 1.61 mmol), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), 1:1 complex with DCM (0.029 g, 0.040 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The mixture was irradiated in a microwave reactor at 150 °C for 90 min, cooled to rt and diluted with ethyl acetate. The organic solution was washed twice with water, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with 0-50% ethyl acetate in hexanes, to provide 3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one that gave a mass ion (ES⁺) of 421.0 for [M+H]⁺.

43

To a solution of the above prepared compound (0.080 g, 0.190 mmol) in 1 mL of toluene and 0.8 mL of ethanol was added 2-(bromomethyl)pyridine hydrobromide (0.048 g, 0.19 mmol), sodium carbonate (0.76 mL, 2 M aqueous, 1.5 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.143 g, 0.124 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The mixture was heated at 85 °C for 3 h, cooled to rt and diluted with ethyl acetate. The organic solution was washed with aqueous sodium sulfate and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via preparative reverse phase HPLC to provide the title compound that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 386.0 for $[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06-9.04 (m, 1H), 8.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.60-1.43 (m, 3H).

EXAMPLE 19

6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-2-methylbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one



Using the procedures described in Example 2 for the preparation of 6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one, substituting *N,N*-dimethylacetamide dimethylacetal for *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal, the title compound was obtained that gave proton NMR spectra consistent with theory and a mass ion (ES+) of 433.9 for $[M+H]^+$: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.05-9.03 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.53-1.35 (m, 3H).

The following compounds of formula (III) above, wherein R^3 is hydrogen, are depicted below in Table 1. The Table 1 compounds were prepared according to the general procedures provided in Examples 1-20. The starting materials are either commercially available or may be

prepared from commercially available reagents using conventional reactions well known in the art.

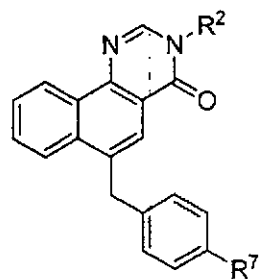
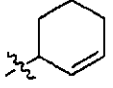
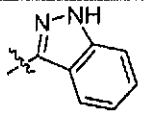
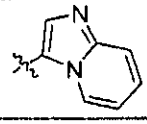
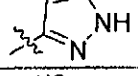
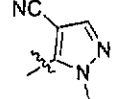
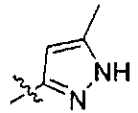
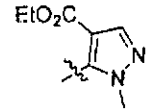
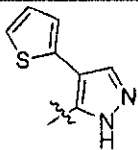
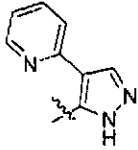
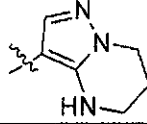
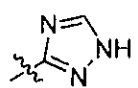
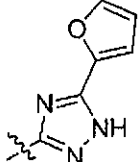
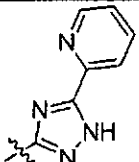
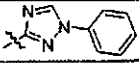
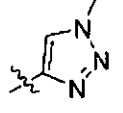
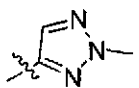
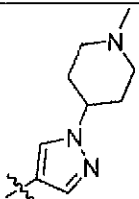
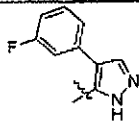
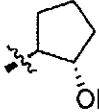
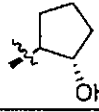
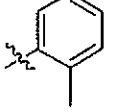
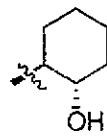
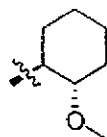


Table 1 – Exemplary compounds of Figure (III), wherein R³ is Hydrogen

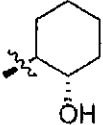
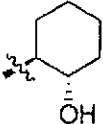
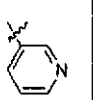
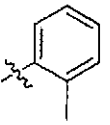
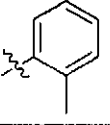
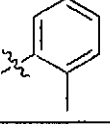
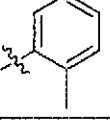
Example No.	Stereospecificity	R²	R⁷	MS	Method
20	-		OMe	411.1527	Example 1
21	-	H	OMe	317.0	Example 1
22	-	Allyl	OMe	357.0	Example 1
23	-	Me	OMe	331.0	Example 1
24	-	Ph	OMe	392.9	Example 4
25	racemic		OMe	414.9	Example 1
26	-	3-pyridyl	OMe	393.9	Example 4
27	-	4-pyridyl	OMe	393.9	Example 4
28	-		OMe	407.0	Example 1
29	-		OMe	373.0	Example 1
30	-	CH₂CH₂CN	OMe	369.94	Example 1
31	-		OMe	400.94	Example 1
32	-	CH₂CH₂OH	OMe	360.99	Example 1

11

Example No	Stereospecificity	R ¹	R ²	MS	Method
33	racemic		OMe	397.0	Example 1
34	-		OMe	433.1659	Example 1
35	-		OMe	433.1659	Example 3
36	-		OMe	383.1498	Example 3
37	-		OMe		Example 3
38	-		OMe	397.1653	Example 3
39	-		OMe	469.1859	Example 3
40	-		OMe	465.1376	Example 3
41	-		OMe	460.1755	Example 3
42	-		OMe	438.1925	Example 3
43	-		OMe	384.1456	Example 3
44	-		OMe	450.1563	Example 3

Example No.	Stereospecificity	R ²	R ⁷	MS	Method
45	-		OMe	461.1723	Example 3
46	-		OMe	460.1762	Example 3
47	-		OMe	398.1608	Example 3
48	-		OMe	398.1605	Example 3
49	-		OMe	480.2408	Example 3
50	-		OMe	477.1723	Example 3
51	racemic		OMe	401.0	Example 1
52	racemic		Cl	404.9	Example 1
53	-		Cl	410.9	Example 1
54	Racemic		Cl	418.9	Example 1
55	Racemic		Cl	432.9	Example 1

AS

Example No.	Stereospecificity	R ²	R	MS	Method
56	Racemic			464.9	Example 5
57	Racemic			461.9	Example 5
58	-	PMB	OMe	437.0	Example 1
59	-		Ph	452.9	Example 5
60	-			457.0	Example 5
61	-			442.9	Example 6
62	-		H	377.0	Example 5

The following compounds of Figure (I) above, wherein R³ is hydrogen and X, Y and Z are CH₃, are depicted below in Table 2. The Table 2 compounds were prepared according to the general procedures provided in Examples 1-19. The starting materials are either commercially available or may be prepared from commercially available reagents using conventional reactions well known in the art.

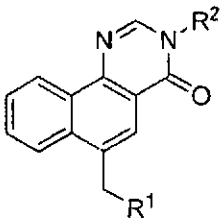
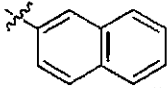
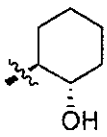
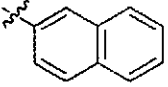
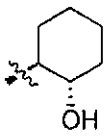
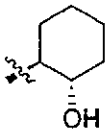


Table 2 – Exemplary Compounds of Figure (I), wherein R³ is Hydrogen

Example	Stereospecificity	R ²	R ³	MS	Method
63	-	H		336.97	Example 1
64	Racemic			434.96	Example 1
65	(1S, 2S)			386.1	Example 18
66	(1S, 2S)			386.0	Example 18

The following compounds of Figure (II) above, wherein R³ is hydrogen, are depicted below in Table 3. The Table 3 compounds were prepared according to the general procedures provided in Examples 1-19. The starting materials are either commercially available or may be prepared from commercially available reagents using conventional reactions well known in the art.

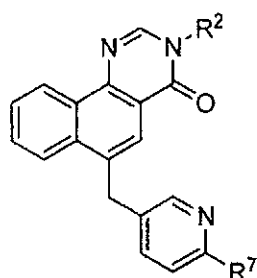
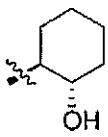
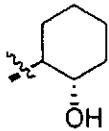
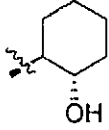
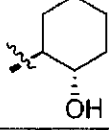
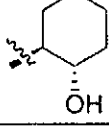
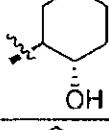
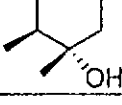
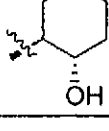
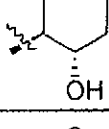
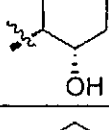
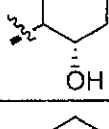
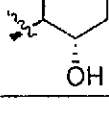
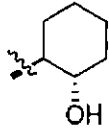
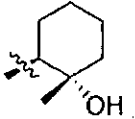
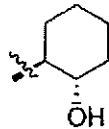
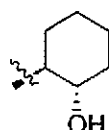
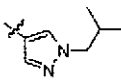
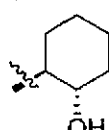
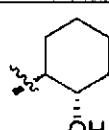
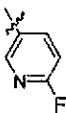
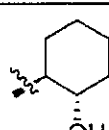
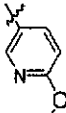
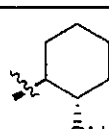
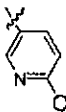
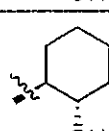
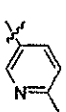
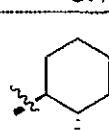
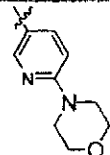
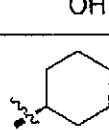


Table 3 - Exemplary compounds of Figure (II), wherein R³ is Hydrogen

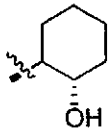
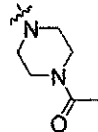
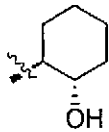
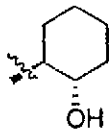
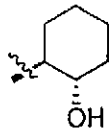
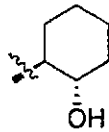
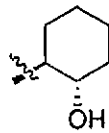
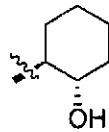
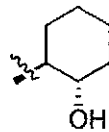
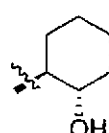
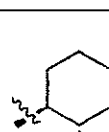
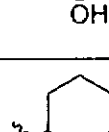
Example	Stereospecificity	R ²	R ⁷	HRMS	Method
67	Racemic			465.9	Example 5

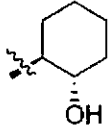
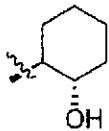
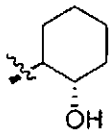
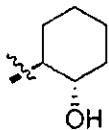
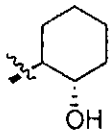
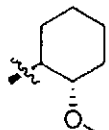
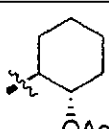
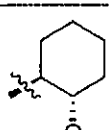
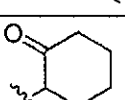
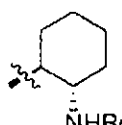
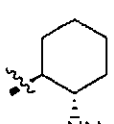
Example	Stereospecificity	R ²	R ⁷	HRMS	Method
68	(1S, 2S)			466.0	Example 5
69	Racemic			462.9	Example 5
70	Racemic		Cl	419.9	Example 1
71	(1S, 2S)		Cl	420.1496	Example 2
72	racemic		Cl	420.0	Example 2
73	(1S, 2S)		Cl	434.1624	Example 2
74	racemic			451.9	Example 6
75	(1S, 2S)			452.0	Example 6
76	racemic			451.9	Example 6
77	racemic		NMe ₂	429.0	Example 8
78	racemic		Me	400.0	Example 7

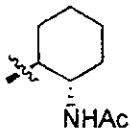
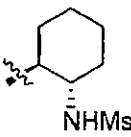
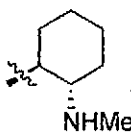
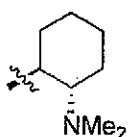
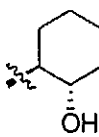
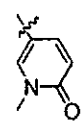
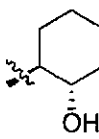
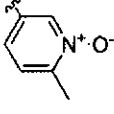
Example	Stereospecificity	R ²	R ¹	HRMS	Method
79	(1S, 2S)		Me	400.0	Example 7
80	(1S, 2S)		Me	414.2174	Example 7
81	racemic		CN	411.0	Example 7
82	racemic			508.0	Example 5
83	racemic			451.9	Example 5
84	racemic			480.9	Example 5
85	racemic			492.9	Example 5
86	(1S, 2S)			493.0	Example 5
87	racemic			476.9	Example 5
88	racemic			548.0	Example 5
89	(1S, 2S)			481.0	Example 5

47

Example	Stereospecificity	R ²	R ¹	HRMS	Method
90	(1S, 2S)			481.0	Example 5
91	(1S, 2S)			477.0	Example 5
92	(1S, 2S)			464.0	Example 5
93	(1S, 2S)			497.0	Example 5
94	(1S, 2S)			493.0	Example 5
95	(1S, 2S)			477.0	Example 5
96	racemic			469.0	Example 8
97	racemic			486.9	Example 8
98	racemic			471.0	Example 8
99	(1S, 2S)			471.0	Example 8
100	racemic			484.0	Example 8

Example	Stereospecificity	R ²	R ³	HRMS	Method
101	racemic			512.0	Example 8
102	racemic		SMe	431.9	Example 8
103	(1S, 2S)		SMe	432.0	Example 8
104	racemic		SO ₂ Me	463.9	Example 8
105	racemic		vinyl	412.0	Example 13
106	racemic		Et	414.0	Example 13
107	(1S, 2S)		Et	414.0	Example 13
108	(1S, 2S)		CH ₂ OH	416.0	Example 15
109	(1S, 2S)			426.0	Example 13
110	(1S, 2S)			428.0	Example 13
111	(1S, 2S)			428.0	Example 14

Example	Stereospecificity	R ²	R ⁷	HRMS	Method
112	(1S, 2S)			444.1	Example 14
113	racemic		CHO	414.0	Example 14
114	racemic		OMe	415.9	Example 9
115	(1S, 2S)		OMe	416.0	Example 9
116	racemic		H	386.0	Example 1
117	racemic		Cl	433.9	Example 11
118	racemic		Cl	461.9	Example 11
119	(1S, 2S)		Me	442.2128	Example 11
120	racemic		Cl	417.9	Example 10
121	(1S, 2S)		Cl	519.0	Example 12
122	(1S, 2S)		Cl	419.0	Example 12

Example	Stereospecificity	R ²	R ³	HRMS	Method
123	(1S, 2S)		Cl	460.9	Example 12
124	(1S, 2S)		Cl	496.9	Example 12
125	(1S, 2S)		Cl	433.0	Example 12
126	(1S, 2S)		Cl	447.0	Example 12
127	racemic			416.0	Example 16
128	(1S, 2S)			416.1967	Example 17

The following compounds of formula (I) above, wherein X and Y are CH, are depicted below in Table 4. The Table 4 compounds were prepared according to the general procedures provided in Examples 1-19. The starting materials are either commercially available or may be prepared from commercially available reagents using conventional reactions well known in the art.

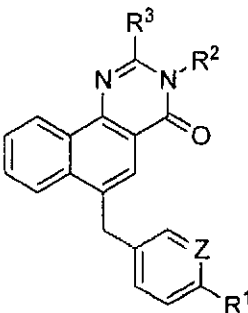


Table 4 - Exemplary compounds of Figure (I), wherein X and Y are CH

Example	Stereospecificity	R ²	R ¹	R ³	Z	HRMS	Method
129	-		OMe	SMe	CH	457.4	Example 16
130	(1S, 2S)		Cl	Me	N	433.9	Example 19

The utility of the compounds as M1 receptor positive allosteric modulators may be demonstrated by methodology known in the art, including by the assay described below. The assay is designed to select compounds that possess modulator activity at the acetylcholine muscarinic M1 receptor or other muscarinic receptors expressed in CHOnfat cells by measuring the intracellular calcium with a FLIPR³⁸⁴ Fluorometric Imaging Plate Reader System. The assay studies the effect of one or several concentrations of test compounds on basal or acetylcholine-stimulated Ca²⁺ levels using FLIPR.

Compounds are prepared and subjected to a preincubation period of 4 min. Thereafter, a single EC₂₀ concentration of acetylcholine is added to each well (3nM final). The intracellular Ca²⁺ level of each sample is measured and compared to an acetylcholine control to determine any modulatory activity.

Cells: CHOnfat/hM1, hM2, hM3 or hM4 cells are plated 24 hr before the assay at a density of 18,000 cells/well (100 μ L) in a 384 well plate. CHOnfat/hM1 and CHOnfat/hM3 Growth Medium: 90% DMEM (Hi Glucose); 10% HI FBS; 2 mM L-glutamine; 0.1 mM NEAA; Pen-Strep; and 1mg/ml Geneticin, are added. For M2Gqi5CHOnfat and M4Gqi5CHOnfat cells, an additional 600 ug/ml hygromycin is added.

Equipment: 384 well plate, 120 μ L addition plate; 96-well Whatman 2 ml Uniplate Incubator, 37 °C, 5% CO₂; Skatron EMBLA-384 Plate Washer; Multimek Pipetting System; Genesis Freedom 200 System; Mosquito System; Temo Nanolitre Pipetting System; and FLIPR³⁸⁴ Fluorometric Imaging Plate Reader System are used.

Buffers. Assay Buffer: Hanks Balanced Salt Solution, with 20 mM Hepes, 2.5 mM Probenecid (Sigma P-8761) first dissolved in 1 N NaOH, 1% Bovine Serum Albumin (Sigma A-9647). Dye Loading Buffer: Assay Buffer plus 1% Fetal Bovine Serum and Fluo-4AM/Pluronic Acid Mixture. 2 mM Fluo-4AM ester stock in DMSO (Molecular Probes F-14202) Concentration of 2 μ M in buffer for a final concentration of 1 μ M in Assay. 20% Pluronic Acid Solution stock, with concentration of 0.04% in Buffer, 0.02% in Assay.

65 μ L of 2 mM Fluo-4AM are mixed with 130 μ L of 20% Pluronic Acid. The resulting solution and 650 μ L FBS is added to the assay buffer for a total volume of 65 mL. Positive Controls: 4-Br-A23187: 10 mM in DMSO; final concentration 10 μ M. Acetylcholine: 10 mM in water, working stock at both 20 μ M and 30 μ M in assay buffer, final concentration of 10 μ M. This is used to check the maximum stimulation of the CHOK1/hM1 cells. 20 μ M (2x) acetylcholine is added in the preincubation part of the assay, and the 30 μ M (3x) stock is added in the second part. (EC₂₀)Acetylcholine: 10 mM in water, working stock of 9 nM (3x), and final concentration in assay is 3 nM. This is used after the preincubation with test compounds. Addition of the EC₂₀ Acetylcholine to each well with a test compound will ascertain any modulator activity. 24 wells contain 3nM Acetylcholine alone as a control.

Determining Activity of Putative Compounds:

Screening Plate: Compounds are titrated in 96-well plates (columns 2-11), 100% DMSO, started at a concentration of 15 mM (150x stock concentration), and 3-fold serial dilutions using Genesis Freedom200 System. Four 96-well plates are combined into a 384-well plate using Mosquito Nanolitre Pipetting System by transferring 1 μ L of serial diluted compounds to each well, and 1 mM acetylcholine (100x stock concentration) were added as a control. Using Temo, 49 μ L assay buffer is added to each well of the 384-well plate right before assay.

In a 96-well Whatman 2ml Uniplate, 9 nM Acetylcholine (3x) is pipetted into wells corresponding to the screening compounds, and into control wells. The 30 μ M acetylcholine control (3x) is added into control wells, and the 3x agonist plate is transferred into a 384 well plate.

Cells are washed three times with 100 μ L of buffer, leaving 30 μ L of buffer in each well. Using Multimek, 30 μ L of Dye Loading Buffer is added into each well and incubated at 37 °C, 5% CO₂ for up to one hr.

After 60 min, the cells are washed three times with 100 μ L of buffer, leaving 30 μ L of buffer in each well. The cell plate, screening plate, and agonist addition plates are placed on the platform in the FLIPR and the door closed. A signal test to check background fluorescence and basal fluorescence signal is performed. Laser intensity is adjusted if necessary.

4 min of preincubation with the test compounds is provided to determine any agonist activity on the M1 receptor by comparison to the 1 mM acetylcholine control. After

preincubation, the EC₂₀ value of acetylcholine (3 nM final) is added to determine any modulator activity.

A further description of the muscarinic FLIPR assay can be found in International patent application WO2004/073639.

In particular, the compounds of the following examples had activity in the aforementioned assay, generally with an IP (inflection point) of 10 μ M (10,000 nM) or less. The inflection point is calculated from the FLIPR values, and is a measure of activity. Such a result is indicative of the intrinsic activity of the compounds in use as M1 allosteric modulators.

IP values from the aforementioned assay for representative exemplary compounds of the invention (as described herein) are provided below in Table 1 below:

Example	IP Value (nM)
1	51
2	21
3	1800
4	3500
5	8
6	31
7	74
8	93
9	73
10	1300
11	3600
12	>10000
13	21
14	46
15	24
16	84
17	63
18	228
19	1428

The following abbreviations are used throughout the text:

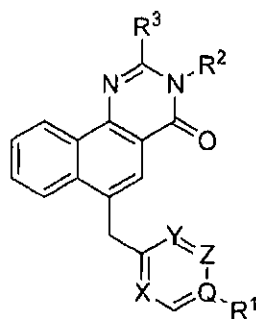
Me: methyl
Et: ethyl

<i>t</i> -Bu:	<i>tert</i> -butyl
Ar:	aryl
Ph:	phenyl
Bn:	benzyl
DCE:	dichloroethylene
HMDS:	hexamethyldisilazane
DMF:	dimethylformamide
DMFDMA:	<i>N,N</i> -dimethylformamide dimethylacetal
THF:	tetrahydrofuran
BOP:	benzotriazolyloxytris (dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate
Boc:	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
TEA:	triethylamine
TPAP:	tetra- <i>n</i> -propyl ammonium perruthenate
NMO:	<i>N</i> -methyl morpholine <i>N</i> -oxide
ClZn:	Chlorozinc
dppf:	diphenylphosphorousferrocenyl
PMB:	<i>p</i> -methoxybenzyl
Ms:	mesyl
Ac:	acetyl
DMSO:	dimethylsulfoxide
DCM:	dichloromethane
<i>m</i> -CPBA:	meta-chloroperoxybenzoic acid
DMEM:	Dulbecco's Modified Eagle Medium (High Glucose)
FBS:	fetal bovine serum
rt:	room temperature
aq:	aqueous
HPLC:	high performance liquid chromatography
MS:	mass spectrometry

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various adaptations, changes, modifications, substitutions, deletions, or additions of procedures and protocols may be made without departing from the spirit and scope of the invention. It is intended, therefore, that the invention be defined by the scope of the claims that follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

X, Y and Z are each CH and Q is C, or one of X, Y, Q and Z is N and the others are CH or C, or X and Y are CH and Q, R¹ and Z are linked together to form a naphthyl group;

R¹ is selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) aryl,
- (3) a heteroaryl group which is a cyclic or polycyclic group, having from five to twelve ring atoms, said ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S,
- (4) halogen,
- (5) -CN,
- (6) -O-C₁₋₆ alkyl,
- (7) -C₁₋₆ alkyl,
- (8) -C₂₋₆ alkenyl
- (9) -S(=O)_n-R⁴,
- (10) -NR⁵AR⁵B,

wherein said aryl, heteroaryl, alkyl and alkenyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁₋₆ alkyl,
- (d) -C₁₋₆ alkyl,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,

(f) $-N(R^5AR^5B)$,

(g) $-S(=O)_n-R^8$, or

(h) oxo,

provided that when Q is N then R^1 is absent;

R^2 is selected from the group consisting of

(1) hydrogen,

(2) aryl,

(3) a heteroaryl group which is a cyclic or polycyclic group, having from five to twelve ring atoms, said ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S,

(4) a heterocyclic group, which is a non-aromatic cyclic or polycyclic group having from five to twelve ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S,

(5) $-O-C_{1-6}$ alkyl,

(6) $-C_{1-6}$ alkyl,

(7) $-C_{2-6}$ alkenyl,

(8) $-S(=O)_n-R^4$,

(9) $-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(10) $-C_{5-8}$ cycloalkenyl,

(11) $-NR^5AR^5B$,

wherein said aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkyl, alkenyl, cycloalkyl and cycloalkenyl moiety is optionally substituted with one or more

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c) $-O-C_{1-6}$ alkyl,

(d) $-C_{1-6}$ alkyl,

(e) $-S(=O)_n-R^8$,

(f) $-C_{2-6}$ alkenyl,

(g) $-CN$,

(h) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,

(i) $-NR^5AR^5B$,

(j) oxo,

(k) aryl,

(l) a heteroaryl group which is a cyclic or polycyclic group, having from five to twelve ring atoms, said ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S,

(m) a heterocyclic group, which is a non-aromatic cyclic or polycyclic group having from five to twelve ring atoms selected from C, O, N or S, at least one of which is O, N or S

(n) $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^6$,

wherein the alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or heterocyclic moiety is optionally substituted with one or more

- (i) halogen,
- (ii) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, or
- (iii) $-\text{OC}_{1-6}$ alkyl;

R^3 is selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, and
- (3) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^4$,

wherein said R^3 alkyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) cyano, and
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, wherein said alkyl is optionally substituted with one or more halo;

R^4 , R^6 and R^8 are independently selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, and
- (3) $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$,

wherein said R^4 , R^6 or R^8 alkyl or aryl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) cyano, and
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, wherein said alkyl is optionally substituted with one or more halogen;

$\text{R}^{5\text{A}}$ and $\text{R}^{5\text{B}}$ are selected from the group consisting of

- (1) hydrogen,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (3) $-\text{C}_{3-6}$ cycloalkyl,
- (4) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$,
- (5) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^6$,

or R^{5A} and R^{5B} are linked together with the nitrogen to which they are both attached to form a 2-6 membered carbocyclic ring, wherein one or two of the ring carbon atoms is optionally replaced by a nitrogen, oxygen or sulfur;

m is 0 or 1; and

n is 0, 1 or 2.

2. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is C, X and Y are each CH and Z is N.

3. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, Y and Z are each CH, and Q is C.

4. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X and Z are each CH, Q is C and Y is N.

5. A compound of any of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is selected from the group consisting of

- (1) halogen,
- (2) -CN,
- (3) -O-C₁₋₆ alkyl, or
- (4) -C₁₋₆ alkyl,

wherein said alkyl is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁₋₆ alkyl,
- (d) -C₁₋₆ alkyl,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (f) -NR^{5A}R^{5B}, or
- (g) oxo.

6. A compound of any of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is selected from the group consisting of

- (1) aryl, or
- (2) heteroaryl, wherein the R¹ aryl or heteroaryl moiety is optionally substituted with one or more
 - (a) halogen,

- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁₋₆ alkyl,
- (d) -C₁₋₆ alkyl, or
- (e) -S(O)_n-R⁸.

7. A compound of any of claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R² is -C₃₋₈ cycloalkyl, optionally substituted with one or more

- (a) hydroxy,
- (b) -O-C₁₋₆ alkyl, or
- (c) oxo.

8. A compound of any of claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R² is selected from the group consisting of

- (1) aryl,
- (2) heteroaryl, or
- (3) -C₁₋₆ alkyl, wherein said aryl, heteroaryl or alkyl is optionally substituted with one or more
 - (a) halogen,
 - (b) hydroxy,
 - (c) -O-C₁₋₆ alkyl,
 - (d) -C₁₋₆ alkyl,
 - (e) -CN,
 - (f) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
 - (g) -NR⁵AR⁵B,
 - (h) oxo,
 - (i) aryl, and
 - (j) heteroaryl.

9. A compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R³ is hydrogen.

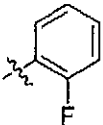
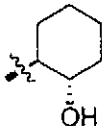
10. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is selected from the group consisting of
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
 3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;

6-(4-methoxybenzyl)-3-(5-methyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
6-(4-methoxybenzyl)-3-pyridin-3-ylbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-{{[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridine-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-{{[6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-5-({3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-6-yl}methyl)pyridine-2-carbonitrile;
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-{{[6-methylsulfonyl]pyridine-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-(2-oxocyclohexyl)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
trans-2-[6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-4-oxobenzo[*h*]quinazolin-3(4*H*)-yl]cyclohexyl *rac*-acetate;
N-{(1*S*,2*S*)-2-[6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-4-oxobenzo[*h*]quinazolin-3(4*H*)-yl]cyclohexyl}acetamide;
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-isopropylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-{{[6-(1-hydroxy-1-methylethyl)pyridin-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-{{[6-(hydroxymethyl)pyridine-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methyl-1-oxidopyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-(pyridin-2-ylmethyl)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
6-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-2-methylbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

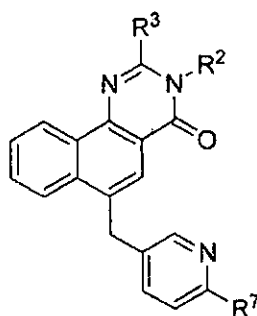
SA

11. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is selected from the group consisting of
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclohexyl]-6-[(6-methylpyridin-3-yl)methyl]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
6-(4-methoxybenzyl)-3-(5-methyl)-1*H*-pyrazol-3-ylbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
6-(4-methoxybenzyl)-3-pyridin-3-ylbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-{[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridine-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-6-{[6-(1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]methyl}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-one;
rac-5-({3-[*trans*-2-hydroxycyclohexyl]-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-6-yl}methyl)pyridine-2-carbonitrile;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound of claim 1, wherein X and Y are CH, Q is C, and R¹, R², R³, and Z are depicted below:

R ²	R ¹	R ³	Z
	OCH ₃	SCH ₃	CH
 (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)	Cl	CH ₃	N

13. A compound of claim 1, wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (II):



(II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^7 is selected from the group consisting of

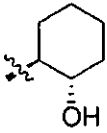
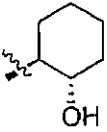
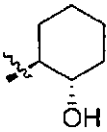
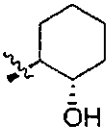
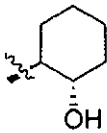
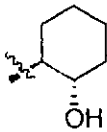
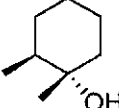
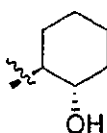
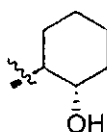
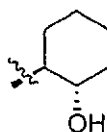
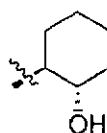
- (1) hydrogen,
- (2) aryl,
- (3) heteroaryl,
- (4) halogen,
- (5) $-CN$,
- (6) $-O-C_{1-6}$ alkyl,
- (7) $-C_{1-6}$ alkyl,
- (8) $-C_{2-6}$ alkenyl
- (9) $-S(=O)_n-R^4$, and
- (10) $-NR^5AR^5B$,

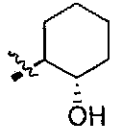
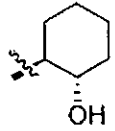
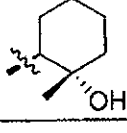
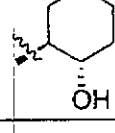
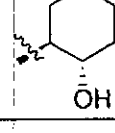
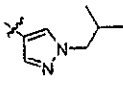
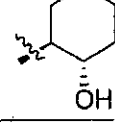
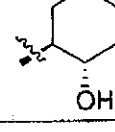
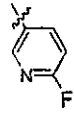
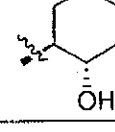
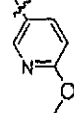
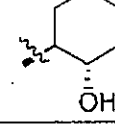
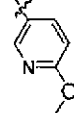
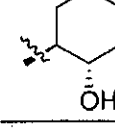
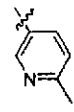
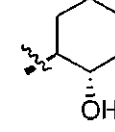
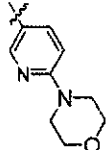
wherein said aryl, heteroaryl, alkyl and alkenyl moiety is optionally substituted with one or more

- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) $-O-C_{1-6}$ alkyl,
- (d) $-C_{1-6}$ alkyl,
- (e) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,
- (f) $-N(R^5AR^5B)$,
- (g) $-S(=O)_n-R^8$, and
- (h) oxo.

14. A compound of claim 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is hydrogen and R^2 and R^7 are paired as depicted below:

Stereospecificity	R^2	R^7
-------------------	-------	-------

Stereospecificity	R ²	R ³
Racemic		
(1S, 2S)		
Racemic		
Racemic		Cl
(1S, 2S)		Cl
Racemic		Cl
(1S, 2S)		Cl
racemic		
(1S, 2S)		
racemic		
racemic		N(CH ₃) ₂

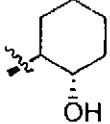
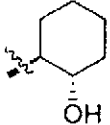
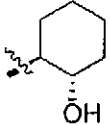
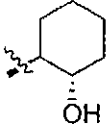
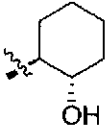
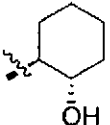
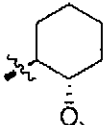
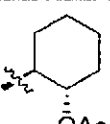
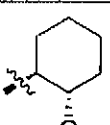
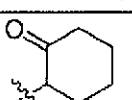
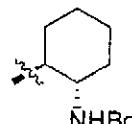
Stereospecificity	R ²	R ⁷
racemic		CH ₃
(1S, 2S)		CH ₃
(1S, 2S)		CH ₃
racemic		CN
racemic		
racemic		
racemic		
racemic		
(1S, 2S)		
racemic		
racemic		

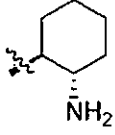
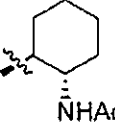
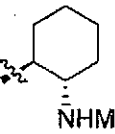
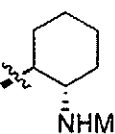
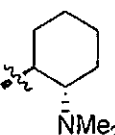
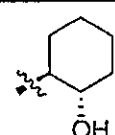
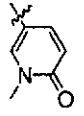
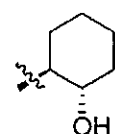
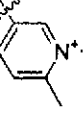
56

Stereospecificity	R ²	R ³
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
racemic		
racemic		
racemic		
(1S, 2S)		

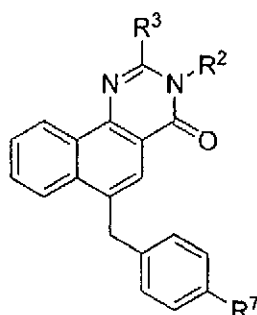
Stereospecificity	R ²	R
racemic		
racemic		
racemic		SCH ₃
(1S, 2S)		SCH ₃
racemic		SO ₂ CH ₃
racemic		CH ₂ =CH-
racemic		CH ₂ CH ₃
(1S,2S)		CH ₂ CH ₃
(1S, 2S)		CH ₂ OH
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		

5

Stereospecificity	R ²	R ⁷
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
racemic		CHO
racemic		OCH ₃
(1S, 2S)		OCH ₃
racemic		H
racemic		Cl
racemic		Cl
(1S, 2S)		CH ₃
racemic		Cl
(1S, 2S)		Cl

Stereospecificity	R ²	R ³
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
racemic		
(1S, 2S)		

15. A compound of claim 1, wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (III):



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^2 and R^3 are as described above, and R^7 is selected from the group consisting of

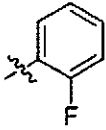
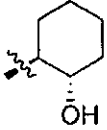
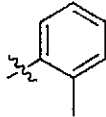
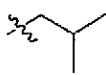
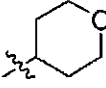
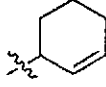
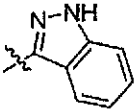
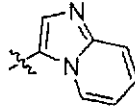
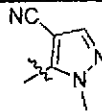
- (1) hydrogen,
- (2) aryl,
- (3) heteroaryl,
- (4) halogen,
- (5) $-\text{CN}$,
- (6) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (7) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (8) $-\text{C}_{2-6}$ alkenyl
- (9) $-\text{S}(=\text{O})_n-\text{R}^4$, and
- (10) $-\text{NR}^5\text{AR}^5\text{B}$,

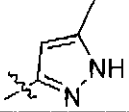
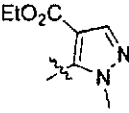
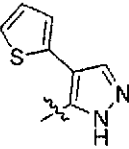
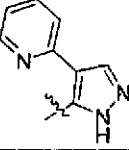
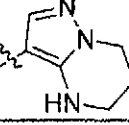
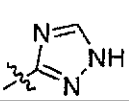
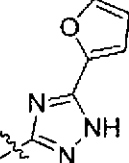
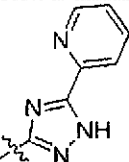
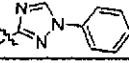
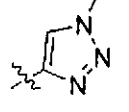
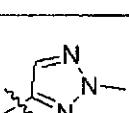
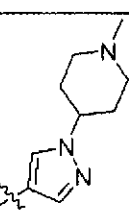
wherein said aryl, heteroaryl, alkyl and alkenyl moiety is optionally substituted with one or more

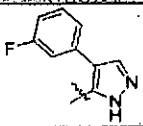
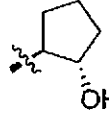
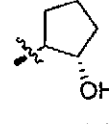
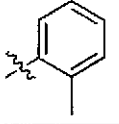
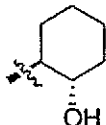
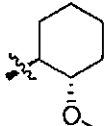
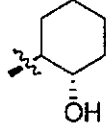
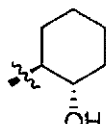
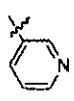
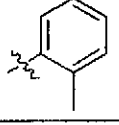
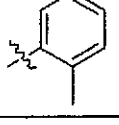
- (a) halogen,
- (b) hydroxy,
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (d) $-\text{C}_{1-6}$ alkyl,
- (e) $-\text{C}(=\text{O})-(\text{O})_m-\text{R}^6$,
- (f) $-\text{N}(\text{R}^5\text{AR}^5\text{B})$,
- (g) $-\text{S}(=\text{O})_n-\text{R}^8$, and
- (h) oxo.

16. A compound of claim 15, wherein R^3 is hydrogen, and R^2 and R^7 are paired from the group consisting of



R ²	R ³
	OCH ₃
H	OCH ₃
Allyl	OCH ₃
Me	OCH ₃
Ph	OCH ₃
 (racemic)	OCH ₃
3-pyridyl	OCH ₃
4-pyridyl	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
CH ₂ CH ₂ CN	OCH ₃
	OCH ₃
CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃
 (racemic)	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃

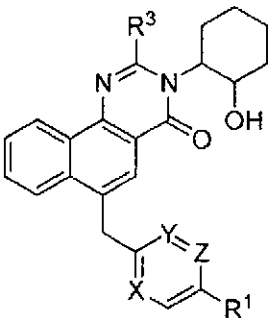
R^2	R^3
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃

R ²	R
	OCH ₃
 (racemic)	OCH ₃
 (racemic)	Cl
	Cl
 (racemic)	Cl
 (racemic)	Cl
 (racemic)	
 (racemic)	
PMB	OCH ₃
	
	

R ²	R ³
	H

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

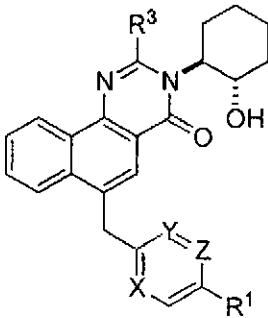
17. A compound of claim 1, wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (IV):



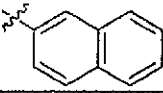
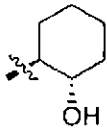
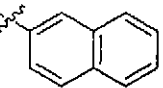
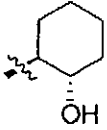
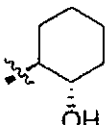
(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X, Y, Z, R¹ and R³ are as defined in claim 1.

18. A compound of claim 17, wherein the compound of formula (IV) is a compound of (IVA)



(IVA)

R^2	Q'
H	
 (racemic)	
 (1S, 2S)	
 (1S, 2S)	

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1-21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

23. A pharmaceutical composition for the treatment of a disease or disorder mediated by the muscarinic M1 receptor, wherein said disease or disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, schizophrenia, pain or sleep disorders, comprising a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1-21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

24. Use of a pharmaceutical composition of any of claims 1-21 for the treatment of a disease or disorder mediated by the muscarinic M1 receptor, wherein said disease or disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, schizophrenia, pain or sleep disorders.

25. Use of a compound of any of claims 1-21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder mediated by the muscarinic M1 receptor, wherein said disease or disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, schizophrenia, pain or sleep disorders.

26. A method of treating a disease or disorder mediated by the muscarinic M1 receptor, wherein said disease or disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, schizophrenia, pain or sleep disorders in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1-21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/065060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/88 C07D401/06 C07D401/14 C07D403/04 C07D471/04
A61K31/517 A61P25/28

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)

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, WPI 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 2008/002621 A (MERCK & CO INC [US]; LINDSLEY CRAIG [US]; SHIPE WILLIAM D [US]; YANG F) 3 January 2008 (2008-01-03) pages 1-6	1-26
A	EP 1 122 253 A (SUMITOMO PHARMA [JP]) 8 August 2001 (2001-08-08) pages 2-3	1-26
A	US 5 753 663 A (FLIPPIN LEE ALLEN [US] ET AL) 19 May 1998 (1998-05-19) columns 1-2	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2010

Date of mailing of the international search report

04/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/065060

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008002621	A	03-01-2008	AU 2007265412 A1	03-01-2008
			CA 2655787 A1	03-01-2008
			EP 2037739 A2	25-03-2009
			JP 2009542663 T	03-12-2009
			US 2010009962 A1	14-01-2010
EP 1122253	A	08-08-2001	AT 302199 T	15-09-2005
			CA 2347506 A1	27-04-2000
			DE 69926776 D1	22-09-2005
			DE 69926776 T2	08-06-2006
			ES 2244243 T3	01-12-2005
			WO 0023436 A1	27-04-2000
			PT 1122253 E	30-11-2005
			US 6645971 B1	11-11-2003
US 5753663	A	19-05-1998	NONE	

MODULADORES DE ARIL METIL BENZOQUINAZOLINONA ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR M1

5 CAMPO DEL INVENTO

El invento se refiere a una clase de compuestos de aril metil benzoquinazolinona, sus sales, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia del cuerpo humano. En particular, el invento se refiere a una clase de compuestos de benzoquinazolinona los cuales son moduladores alostéricos positivos del receptor M1 muscarínico, y por lo tanto son útiles en el
10 tratamiento enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades mediadas por el receptor M1 muscarínico.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

15 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa común que afecta a avanzada edad, dando como resultado un deterioro progresivo de la memoria, pérdida de las habilidades del lenguaje y visoespaciales y déficits del comportamiento. Características de la enfermedad incluyen degeneración de neuronas colinérgicas en la corteza cerebral, hipocampo, prosencéfalo basal, y otras regiones del cerebro, agregados de neurofibrillas, y acumulación del péptido β amiloide ($A\beta$). $A\beta$ es un aminoácido 39- 43 producido en el cerebro al procesar la
20 proteína precursora beta- amiloide (APP) mediante la enzima de escisión de la proteína beta- amiloide ("beta secretasa" o "BACE") y gama- secretasa. El procesamiento lleva a la acumulación de $A\beta$ en el cerebro.

La neurotransmisión colinérgica involucra la fijación de acetilcolina a cualquiera el receptor de acetilcolina de tipo nicotínico (nAChR) ó el receptor de acetilcolina de tipo
25 muscarínico (mAChR). Existe la hipótesis que la hipofunción colinérgica contribuye a los déficits cognitivos de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por consiguiente, inhibidores de acetil colinesterasa, los cuales inhiben hidrólisis de acetilcolina, se han aprobado en los Estados Unidos para utilizar en el tratamiento de deterioros cognitivos de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Mientras los inhibidores de acetil colinesterasa han proporcionado alguna mejoría
30 cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer, no se ha mostrado que la terapia cambie la patología subyacente de la enfermedad.

Un segundo blanco farmacoterapéutico potencial para contrarrestar hipofunción colinérgica es la activación de receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos existen de manera generalizada a través de todo el cuerpo. Se han identificado cinco receptores muscarínicos distintos (M1- M5) en mamíferos. En el sistema nervioso central, los receptores muscarínicos
5 están involucrados en funciones cognitivas, de comportamiento, sensoriales, motoras y autonómicas. Se ha descubierto que el receptor muscarínico M1, que es dominante en la corteza cerebral, el hipocampo y el estriatum, tiene un papel principal en el procesamiento cognitivo y se cree que tiene un papel en la patofisiología de la enfermedad de Alzheimer. Véase Eglen, *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2001, 22: 8, 409- 414.

Además, a diferencia de los inhibidores de acetil colinesterasa, que se sabe proporcionan únicamente tratamiento sintomático, los agonistas M1 también tienen el potencial para tratar el mecanismo de enfermedad subyacente de la enfermedad de Alzheimer. La hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer está unida tanto a la proteína β - amiloide como a la proteína tau hiperfosforilada. La formación de β - amiloide puede perjudicar el acoplamiento del receptor
15 muscarínico con proteínas G. Se ha mostrado la estimulación del receptor muscarínico M1 para aumentar la formación del fragmento neuroprotector de α APP, previniendo de este modo la formación del péptido A β . Por lo tanto, los agonistas M1 pueden alterar el procesamiento de APP y mejorar la secreción de α APP. Véase Fisher, *Jpn J Pharmacol*, 2000, 84: 101- 112.

Sin embargo, los ligandos de M1 que se han desarrollado y estudiado para la enfermedad
20 de Alzheimer han producido efectos secundarios comunes a otros ligandos del receptor muscarínico, tales como sudores, náuseas y diarrea. Véase Spalding, *Mol Pharmacol*, 2002, 61: 6, 1297- 1302.

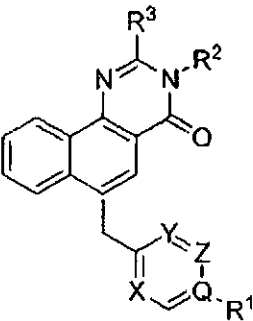
Se sabe que los receptores muscarínicos contienen uno o más sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con la que los ligandos muscarínicos se unen a la unión primaria o
25 sitios ortostéricos. Véase, por ejemplo, S. Lazareno, *Mol Pharmacol*, 2002, 62: 6, 1491- 1505; S. Lazareno, *Mol Pharmacol*, 2000, 58, 194- 207.

Por lo tanto, se cree que los compuestos del invento, los cuales son moduladores alostéricos positivos del receptor M1 muscarínico, son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades mediadas por el receptor M1 muscarínico.

RESUMEN DEL INVENTO

6d

El presente invento se refiere a nuevos compuestos de aril metil benzoquinazolinona de la fórmula genérica (I)

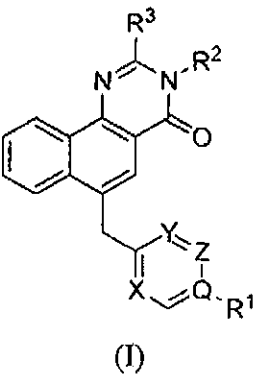


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que es útil como un modulador alostérico positivo del receptor M1.

El invento se refiere adicionalmente a métodos para tratar un paciente (preferiblemente un ser humano) para enfermedades o trastornos en los que el receptor M1 está implicado, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos por dolor y trastornos del sueño, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El invento también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y el uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas del invento en el tratamiento de dichas enfermedades.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

En una realización, el invento se refiere a compuestos de aril metil benzoquinazolinona de fórmula general (I)



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

X, E Y Z son cada uno CH y Q es C, o uno de X, Y, Q y Z es N y los otros son CH o C, o X e Y son CH y Q, R¹ y Z están enlazados juntos para formar un grupo naftilo;

5 R¹ se selecciona del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

(2) arilo,

(3) un grupo heteroarilo el cual es un grupo cíclico o policíclico, que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos, dichos átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N ó S, al menos uno de los cuales es O, N o S,

(4) halógeno,

(5) - CN,

(6) - O- C₁₋₆ alquilo,

(7) - C₁₋₆alquilo,

15 (8) - C₂₋₆ alquenilo,

(9) - S(=O)_N- R⁴

(10) - NR^{5A}R^{5B},

en donde dicha fracción de arilo, heteroarilo, alquilo y alquenilo es opcionalmente sustituido por uno o más

20 (a) halógeno,

(b) hidroxilo,

(c) - O- C₁₋₆ alquilo,

(d) - C₁₋₆ alquilo,

(e) - C(=O)- (O)_m- R⁶

25 (f) - N(R^{5A}R^{5B}),

(g) - S(-O)_N- R^{8,o}

(h) oxo,

Siempre que Q sea N entonces R¹ es ausente;

30 R² se selecciona del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

(2) arilo,

(3) un grupo heteroarilo el cual es un grupo cíclico o policíclico, que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos, dichos átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N o S,

5 (4) un grupo heterocíclico, el cual es un grupo cíclico o policíclico no aromático que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N o S,

(5) - O- C1- 6 alquilo,

(6) -C1- 6alquilo,

10 (7) - C2- 6 alquenilo,

(8) - S(=O)_n- R₄,

(9) - C3- 8 cicloalquilo,

(10) - Cs_8 cicloalquenilo,

(11) - NR^{5A}R^{5B},

15 en donde dicha fracción de arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo y cicloalquenilo es opcionalmente sustituido por uno o más

(a) halógeno,

(b) hidroxilo,

(c) - O- C1- 6 alquilo,

20 (d) - C1- 6 alquilo,

(e)- S(=O)_nR⁸,

(f) - C2- 6 alquenilo,

(g) - CN,

(h) - C(=O)- (O)_m- R⁶,

(i) - NR^{5A}R^{5B};

(j) oxo,

(k) arilo,

(1) un grupo heteroarilo el cual es un grupo cíclico o policíclico, que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos, dichos átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N o S,

30

(m) un grupo heterocíclico, el cual es un grupo cíclico o policíclico no aromático que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N o S

(n) - OC(=O)- R⁶

5 en donde la fracción alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo ó heterociclilo es opcionalmente sustituida por uno o más

(i) halógeno,

(ii) -C₁₋₆ alquilo, ó

(iii) -OC₁₋₆ alquilo;

10 R₃ se selecciona del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

(2) - C₁₋₆ alquilo, and

(3) - S(O)_n- R₄

en donde dicha fracción de alquilo R³ es opcionalmente sustituida por uno o más

15 (a) halógeno,

(b) ciano, y

(c) -O- C₁₋₆ alquilo, en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

20 R₄, R₆ y R₈ son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

(2) - C₁₋₆ alquilo, y

(3) - (CH₂)_n- arilo,

en donde dicha fracción de alquilo o arilo R⁴, R⁶ y R⁸ es opcionalmente sustituida por uno

25 o más

(a) halógeno,

(b) ciano, y

(c) - O- C₁₋₆ alquilo, en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más

halógeno;

30 R^{5A} y R^{5B} son seleccionados a partir del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

- (2) -C1- 6 alquilo,
- (3) - C3- 6 cicloalquilo,
- (4) - C(=O)- O- R₆,
- (5) - S(O)₂- R₆,

5 o R^{5A} y R^{5B} están enlazados junto con el nitrógeno al cual ambos están fijados para formar un anillo carbocíclico de 2- 6 miembros, en donde uno o dos de los átomos cíclicos de carbono son opcionalmente reemplazados por un nitrógeno, oxígeno o azufre;

m es 0 o 1; y

n es 0, 1 o 2.

10 En realizaciones particulares, Q es C, X e Y son cada una CH y Z es N.

In otras realizaciones, X, Y, Z son cada uno CH, y Q es C.

En otras realizaciones, X y Z son cada uno CH, Q es C e Y es N.

En otras realizaciones, X e Y son cada uno CH, y Q, R¹ y Z están enlazados juntos para formar un grupo naftilo.

15 En realizaciones particulares de los compuestos de la fórmula (I), R¹ se selecciona del grupo que consta de

(1) halógeno (apropiadamente fluoro o cloro),

(2) - CN,

(3) - O- C1- 6 alquilo, o

20 (4) C1- 6 alquilo,

en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más

(a) halógeno,

(b) hidroxilo,

(c) - OC1- 6 alquilo,

(d) - C1- 6 alquilo,

(e) - C(=O)- (O)_m- R₆,

(f) - NR^{5A}R^{5B}, ó

(g) oxo.

En otras realizaciones de los compuestos de la fórmula (I), R¹ se selecciona del grupo que

30 consta de

(1) arilo, ó

(2) heteroarilo, como se describió anteriormente,
en donde dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.
Un grupo arilo R^1 apropiado es fenilo. Grupos heteroarilos R^1 apropiados incluyen piridilo,
pirazolilo, pirimidinilo, e imidazolilo. En ciertas realizaciones, la fracción de arilo o heteroarilo
5 R^1 es opcionalmente sustituida por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C1- 6 alquilo
- (d) -C1- 6 alquilo, o
- 10 (e) - S(=O)_n- R8.

Grupos R^1 de ejemplo incluyen hidrógeno, metilo, isopropilo, 1 - hidroxil- 1- metiletilo,
hidroximetilo, ciano, metilsulfonilo, oxo, cloro, metoxilo, fenilo, 1- metil- 1*H*- pirazol- 4- ilo, 1*H*-
pirazol- 1- ilo, 1- isobutyl- 1*H*- pirazol- 4- ilo, 1*H*- pirazol- 4- ilo, 3- piridilo, 6- fluoro- piridil- 3-
ilo, 6- metoxilo- piridil- 3- ilo, 6- metil- piridil- 3- ilo, 5- fluoro- piridil- 3- ilo, 5- metil- piridil- 3-
15 ilo, 5- metil- piridil- 3- ilo, 5- cloro- piridil- 3- ilo, 5- metoxilo- piridil- 3- ilo, 1- metil- 1*H*-
imidazolilo y dimetilamino.

En realizaciones particulares de los compuestos de la fórmula (I), R^2 es - C3- 8
cicloalquilo, tal como ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido como se describió
anteriormente. Apropiadamente, el grupo cicloalquilo C3- 8 cicloalquilo es sustituido por uno o
20 más

- (a) hidroxilo,
- (b) - O- C 1- 6 alquilo, o
- (c) oxo.

En otras realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consta de

- 25 (1) arilo, o
- (2) heteroarilo (como se describió anteriormente), o

(3) alquilo, en donde dicho arilo, heteroarilo o alquilo es opcionalmente sustituido como
se describió anteriormente. Apropiadamente, el grupo arilo R^2 es fenilo. Grupos heteroarilo R^2
apropiados incluyen piridilo, pirazolilo, imidazolilo, indazolilo, triazolilo y azaindolinilo. En
30 algunas realizaciones, el grupo arilo, heteroarilo o alquilo es sustituido por uno o más

- (a) halógeno,

- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C1- 6 alquilo,
- (d) -C1- 6 alquilo,
- (e) - CN,
- (f) - C(=O)- (O)_M- R₆,
- (g) - NR^{5A}R^{5B};
- (h) oxo,
- (i) arilo, y
- (j) heteroarilo.

10 Grupos R² de ejemplo incluyen 2- hidroxilciclohexilo (apropiadamente 1*S*, 2*S*- 2- hidroxilciclohexilo), 2- metoxilciclohexilo, 2- metil- 2- hidroxi- ciclohexilo, 2- aminociclohexilo, 2- metilaminociclohexilo, 2- acetilaminociclohexilo, 2- dimetilaminociclohexilo, 2- oxilciclohexilo, 2- acetilciclohexilo, 2- acetoxilciclohexilo, 2- mesilaminociclohexilo, 2- acetamida ciclohexilo, 2- hidroxilciclopentilo, 5- metil- 1*H*- pirazol- 3- ilo, 1*H*- pirazol- 3- ilo, 4- (2- tienil)- 1*H*- pirazol- 3- ilo, 4- (2- piridil)- 1*H*- pirazol- 3- il, 4- ciano- 2- metil- 1*H*- pirazol- 3- ilo, 4- carboxietil- 2- metil- 1 1*H*- pirazol- 3- ilo, 3 - fluorofenil- 1*H*- pirazol- 3- il, (1- etil- piperidin- 4- il)- 1*H*- pirazol- 4- ilo, 3- piridilo, 4- piridilo, fenilo, 2- fluorofenilo, 2- metilfenilo, hidrógeno, isobutilo, 2- hidroxietilo, 2- cianoetilo, metilo, alilo, tetrahidropirano, cicloalquenilo, 1,2,4- triazol- 3- ilo, 5- furan- 2- il- 1,2,4- triazol- 3- ilo, 5- piridin- 2- il- 1,2,4- triazol- 3- ilo, 1- fenil- 1,2,4- triazol- 3- ilo, 1- metil- 1,2,3- triazol- 4- ilo, 2- metil- 1,2,3- triazol- 4- ilo, indazol- 3- ilo, azaindolinazina y tetrahidropirazopirimidina.

En realizaciones particulares de los compuestos de la fórmula (I), R³ es hidrógeno.

En realizaciones alternativas de los compuestos de la fórmula (I), R³ se selecciona a partir de - C1- 6 alquilo (típicamente metilo o etilo), y ~S(O)_n- R₄, en donde R₄ típicamente es - C₁₋₆ alquilo, tal como metilo o etilo.

Grupos R³ de ejemplo incluyen hidrógeno, metilo, y metiltio.

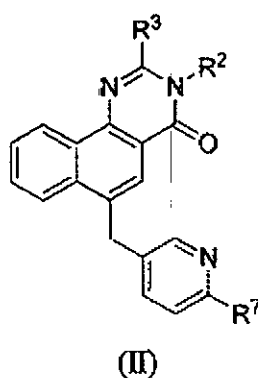
En una realización, el invento se refiere adicionalmente a métodos para tratar un paciente (preferiblemente un ser humano) para enfermedades o trastornos en los que el receptor M1 está implicado, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos por dolor y trastornos del sueño, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I).

El invento también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar enfermedades o trastornos en los cuales el receptor M1 esté involucrado, tal como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos de sueño.

El invento también se refiere a medicamentos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o trastornos en los cuales el M1 esté involucrado, tal como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos de sueño, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El invento se refiere además a un método para la fabricación de un medicamento o una composición para tratar enfermedades o trastornos en los cuales el M1 esté involucrado, tal como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos por dolor y trastornos de sueño, que comprende combinar un compuesto de la fórmula (I) con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Dentro del género de compuestos de la fórmula (I), existe un sub- género de compuestos de la fórmula (II):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R^2 y R^3 son como se describió anteriormente, y R_7 se selecciona del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

(2) arilo,

(3) heteroarilo (como se describió anteriormente),

(4) halógeno,

(5) - CN,

(6) - O- C 1- 6 alquilo,

- (7) - C1- 6alquilo,
- (8) - C2- 6 alquenilo
- (9) - S(O)_n- R₄, y
- (10) - NR^{5A}R^{5B},

5 en donde dicha fracción arilo, heteroarilo, alquilo y alquenilo es opcionalmente sustituida por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C 1- 6 alquilo,
- 10 (d) - C1- 6 alquilo,
- (e) - C(=O)- (O)_m- R⁶,
- (f) - N(R^{5A}R^{5B})
- (g) - S(=O)_n- R⁸, y
- (h) oxo.

15 En realizaciones particulares de los compuestos de la fórmula (II), R⁷ se selecciona del grupo que consta de

- (1) halógeno (apropiadamente fluoro o cloro),
- (2) - CN,
- (3) - O- C1- 6 alquilo, ó

20 (4) - C1- 6 alquilo,
en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C1- 6 alquilo,
- (d) - C1- 6 alquilo,
- (e) - C(- O)- (O)_m- R₆
- (f) - NR^{5A}R^{5B} y
- (g) oxo.

30 En otras realizaciones de los compuestos de la fórmula (II), R⁷ se selecciona del grupo que consta de

- (I) arilo, ó

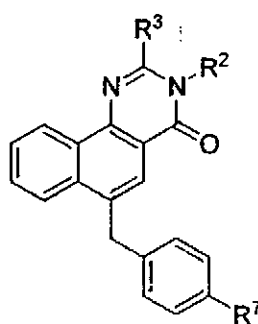
(2) heteroarilo (como se describió anteriormente),

en donde dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. Un grupo arilo R^7 apropiado es fenilo. Grupos heteroarilo R^7 apropiados incluyen piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, y imidazolilo. En ciertas realizaciones, el arilo o heteroarilo R^7 es sustituido por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C1- 6 alquilo, ó
- (d) - C1- 6 alquilo.

Grupos R^7 de ejemplo para compuestos de grupos de la fórmula (II) incluyen metilo, 1-metil- 1H- pirazol- 4- ilo, 1H- pirazol- 1- ilo, ciano, metilsulfonilo, cloro, isopropilo, 1- hidroxil- 1- metiletilo, hidroximetilo, oxo, 3- piridilo, 1- metil- 1H- imidazolilo, dimetilamino, ciano, 1- isobutil- 1H- pirazol- 4- ilo, 1H- pirazol- 4- ilo, 6- fluoro- piridil- 3- ilo, 6- metoxilo- piridil- 3- ilo, 6- metil- piridil- 3- ilo, 5- fluoro- piridil- 3- ilo, 5- metil- piridil- 3- ilo, 5- metil- piridil- 3- ilo, 5- cloro- piridil- 3- ilo y 5- metoxilo- piridil- 3- ilo.

En otro sub- género dentro del género de compuestos de la fórmula (I), existen compuestos de la fórmula (III):



(III)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R^2 y R^3 son como se describió anteriormente, y R^7 se selecciona del grupo que consta de

- (1) hidrógeno,
- (2) arilo,
- (3) heteroarilo (como se describió anteriormente),
- (4) halógeno,
- (5) - CN,

- (6) - O- C1- 6 alquilo,
- (7) - C1- 6alquilo,
- (8) - C2- 6 alquenilo
- (9) - S(- O)_n- R₈, y
- (10) - NR^{5A}R^{5B},

en donde dicha fracción de arilo, heteroarilo, alquilo y alquenilo es opcionalmente sustituido por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C1- 6 alquilo,
- (d) - C1- 6 alquilo,
- (e) - CH)) - (O)_m- R₆,
- (f) - N(R^{5A}R^{5B}),
- (g) - S(- O)_n- R⁴, y
- (h) oxo.

En realizaciones particulares de los compuestos de la fórmula (III), R⁷ se selecciona del grupo que consta de

- (1) halógeno (apropiadamente fluoro o cloro),
- (2) - CN,
- (3) - O- C1- 6 alquilo, ó
- (4) - C1- 6 alquilo,

en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.

En otras realizaciones de los compuestos de la fórmula (III), R⁷ se selecciona del grupo que consta de

- (1) arilo, o
- (2) heteroarilo (como se describió anteriormente),

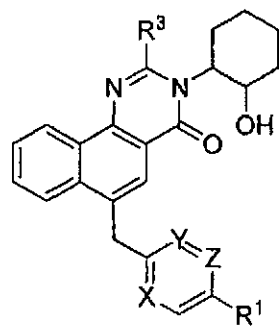
en donde dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. Un grupo arilo R⁷ apropiado es fenilo. Grupos heteroarilo R⁷ apropiados incluyen piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, y imidazolilo. En ciertas realizaciones, el arilo o heteroarilo R⁷ es sustituido por uno o más

- (a) halógeno,

- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C1- 6 alquilo, o
- (d) - C1- 6 alquilo.

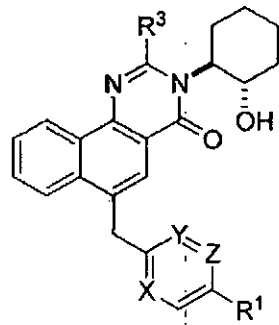
Grupos R7 de ejemplo para compuestos de la fórmula (III) incluyen metoxilo, cloro, 1 - metil- 1H- pirazol- 4- ilo, 3- piridilo, fenilo, 1H- pirazol- 1- ilo e hidrógeno.

En otro sub- género dentro del género de compuestos de la fórmula (I), existen compuestos de la fórmula (IV):



(IV)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X, Y, Z, R¹ y R³ son como se describió anteriormente. En realizaciones particulares, los compuestos de la fórmula (IV) tienen una estereoquímica relativa particular. En esta realización, los enlaces entre el nitrógeno de benzoquinazolina y el 1- carbono sobre el anillo ciclohexilo, y el enlace entre el hidroxilo y el 2- carbono sobre el anillo ciclohexilo, son *trans* (es decir, están en configuraciones estereoquímicas opuestas), como se muestra a continuación en la fórmula (IVA):



(IVA)

Compuestos de la fórmula (IVA) tienen cualquiera una estereoquímica absoluta (1S, 2S) o (1R, 2R).

En realizaciones particulares de compuestos de las fórmulas (IV) y (IVA), X e Y son cada uno CH y Z es N.

En otras realizaciones de compuestos de las fórmulas (IV) y (IVA), X, E Y Z son cada uno

5 CH.

En otras realizaciones de compuestos de la fórmulas (IV) y (IVA), X y Z son cada uno CH, e Y es N. En otras realizaciones de compuestos de la fórmulas (IV) y (IVA), X e Y son cada uno CH y Q, R¹ y Z están enlazados juntos para formar un grupo naftilo.

10 En realizaciones particulares de los compuestos de la fórmulas (IV) y (IVA), R¹ se selecciona del grupo que consta de

(1) halógeno (apropiadamente fluoro o cloro),

(2) - CN,

(3) - O- C1- 6alquilo, o

(4) - C1- 6alquilo,

15 en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.

Apropiadamente, la fracción alquilo R¹ es opcionalmente sustituida por uno o más

(a) halógeno,

(b) hidroxilo,

(c) - O- C1- 6 alquilo,

20 (d) - C1- 6 alquilo,

(e) - C(=O)- (O)_m- R⁶,

(f) - N(R^{5A}R^{5B}),

(g) - S(=O)_n- R⁸, o

(h) oxo.

(En otras realizaciones de los compuestos de la fórmulas (IV) y (IV A), R¹ se selecciona del grupo que consta de

(1) arilo, ó

(2) heteroarilo,

en donde dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido como se describió

30 anteriormente. Un grupo arilo R¹ apropiado es fenilo. Grupos heteroarilo R¹ apropiados incluyen

piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, e imidazolilo. En ciertas realizaciones, la fracción de arilo o heteroarilo R¹ es sustituido por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- 5 (c) - O- C1- 6 alquilo, o
- (d) - C1- 6 alquilo.

Realizaciones específicas de la fórmula (I) se describen en la presente como Ejemplos 1-131, tales como *rac*- 3- [trans- 2- hidrox ciclohexil]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 1);

10 3- [(1S,2S)- 2- hidrox ciclohexilo]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 2);

6- (4- metoxilobenzil)- 3- (5- metil)- 1H- pirazol- 3- il)benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 3);

6- (4- metoxibenzil)- 3- piridin- 3- ilbenzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 4);

15 *rac*- 3- [trans - 2- hidrox ciclohexil]- 6- {[6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)piridina- 3- il]metil} benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 5);

rac- 3- [trans- 2- hidrox ciclohexil]- 6- {[6- (1H- pirazol- 4- il)piridin- 3- il]metil}benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 6);

20 *rac*- 5- ({3- [trans - 2- hidrox ciclohexil]- 4- oxo- 3,4- dihidrobenzo[h]quinazolin- 6- il}metil)piridina- 2- carbonitrilo (Ejemplo 7);

rac- 3- [trans- 2- hidrox ciclohexil]- 6- {[6- metilsulfonil]piridina- 3- il]metil}benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 8);

rac- 3- [trans - 2- hidrox ciclohexil]- 6- [(6- metoxilopiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3E)- ona (Ejemplo 9);

25 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- (2- oxo ciclohexil)benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 10);

trans - 2- [6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 4- oxobenzo[h]quinazolin- 3(4H)- il]ciclohexil *rac*- acetato (Ejemplo 11);

30 *N*- {(1 S, 2S)- 2- [6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 4- oxobenzo[h]quinazolin- 3 (4H)- il]ciclohexil}acetamida (Ejemplo 12);

3 - [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- isopropilpiridin- 3- il)metilbenzo[h]
quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 13);

3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[(6- (1- hidroxil- 1- metiletil)piridin- 3-
il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- (Ejemplo 14);

5 *rac*- 3- [*trans*- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (hidroximetil)piridina- 3-
il]metil}benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 15);

rac- 3- [*trans*- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3-
il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 16);

10 3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metil- 1- oxidopiridin- 3- il)metil]benzo[h]
quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 17);

3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- (piridin- 2- ilmetil)benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona
(Ejemplo 18);

6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 2- metilbenzo[h]
quinazolin- 4(3H)- ona (Ejemplo 19);

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables
incluyen amonio, sodio, potasio, hidrocloreto, hidrobromuro y fumarato.

El invento también se refiere a métodos para tratar un paciente (preferiblemente un ser
humano) para enfermedades o trastornos en los que el receptor M1 está implicado, tales como
enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos por dolor y trastornos
20 del sueño, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
las fórmulas (II), (III), (IV) y (IV A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El invento también se refiere al uso de un compuesto de la fórmulas (II), (III), (IV) y
(IVA), para tratar una enfermedad o trastorno en los que el receptor M1 está implicado, tales
como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos por dolor y
trastornos del sueño, al administrar al paciente un compuesto de las fórmulas (II), (III), (IV) y
(IVA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El invento también se refiere a medicamentos ó composiciones farmacéuticas para el
tratamiento de enfermedades o trastornos en un paciente (preferiblemente un humano) en los que
el receptor M1 está implicado, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo,
30 esquizofrenia, trastornos por dolor y trastornos del sueño, los cuales comprenden un compuesto

de la fórmulas (II), (III), (IV) y (IVA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El invento también se refiere a un método para la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para tratar enfermedades o trastornos en los que el receptor M1 está implicado, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos por dolor y trastornos del sueño, comprendiendo la combinación de un compuesto de las fórmulas (II), (III), (IV) y (IVA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptables.

Donde una variable ocurre más de una vez en cualquiera de las fórmulas (II), (III), (IV) y (IVA) o en un sustituyente de la misma, las ocurrencias individuales de esa variable son independientes entre sí, a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en este documento, el término "alquilo", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀ significa un grupo alquilo que tiene de uno a diez átomos de carbono). Los grupos alquilo preferidos para uso en el invento son grupos alquilo C₁₋₆, que tienen de uno a seis átomos. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, n- butilo, isobutilo, *terc*- butilo, pentilo, hexilo y similares. Alquilo C₀ significa un enlace.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₂ significa un grupo cicloalquilo que tiene de tres a doce átomos de carbono). El término cicloalquilo como se usa en este documento incluye carbociclos saturados mono-, bi- y tri- cíclicos, espirociclos y carbociclos anulares enlazados y condensados.

Los grupos cicloalquilo preferidos para uso en el invento son grupos cicloalquilo C₃₋₈ monocíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo enlazados de ejemplo incluyen adamantilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo condensados de ejemplo incluyen decahidronaftaleno.

Como se usa en este documento, el término "alquenilo", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un solo

doble enlace carbono- carbono y el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, alqueno C_{2-10} significa un grupo alqueno que tiene de dos a diez átomos de carbono). Los grupos alqueno preferidos para uso en el invento son grupos alqueno C_{2-6} que tienen de dos a seis átomos de carbono. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen etenilo y propenilo.

5 Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-12} significa un grupo cicloalquilo que tiene de tres a doce átomos de carbono). El término cicloalquilo como se usa en este documento incluye carbociclos saturados mono-, bi- y tri- cíclicos, espirociclos y carbociclos anulares enlazados y
10 condensados.

Los grupos cicloalquilo preferidos para uso en el invento son grupos cicloalquilo C_{3-8} monocíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo enlazados de ejemplo incluyen adamantilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo
15 condensados de ejemplo incluyen decahidronaftaleno.

Como se usa en este documento, el término "arilo", solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo aromático cíclico. Los grupos arilo preferidos tienen de seis a diez átomos de carbono. El término "arilo" incluye sistemas anulares múltiples así como sistemas anulares individuales. Los grupos arilo preferidos para uso en el invento
20 incluyen fenilo y naftilo.

El término "arilo" también incluye anillos hidrocarburo cíclicos condensados que son parcialmente aromáticos (es decir, uno de los anillos condensados es aromático y el otro no es aromático). Un grupo arilo ejemplar que es parcialmente aromático es indanilo.

Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilo," por si mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo cíclico o policíclico que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos seleccionados a partir de C, N, O y S, en donde en donde al menos un heteroátomo cíclico es O, N o S, y en donde al menos uno de los anillos constituyentes es aromático. Grupos heteroarilo de ejemplo para utilizar en el invento incluyen carbazolilo, carbolinilo, cromenilo, cinolinilo, furanilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, isobenzofuranilo,
30 imidazolilo, benzimidazolilo, benzimidazonilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolazinilo, indinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, piranilo, pirazinilo,

pirazolilo, benzopirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, benzotioenilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo, triazinilo y triazolilo, y *H*- óxidos de los mismos.

En tal realización, los grupos heteroarilo tienen 5 o 6 átomos cíclicos.

5 Por ejemplo, un subgrupo de grupos heteroarilo tienen 5 ó 6 átomos cíclicos y un único heteroátomo, el cual es nitrógeno. Los grupos heteroarilo de ejemplo en esta realización son piridilo y pirrolilo.

Otro subgrupo de grupos heteroarilo tienen 5 o 6 átomos cíclicos y dos heteroátomos, los cuales son seleccionados a partir de azufre y nitrógeno. Grupos heteroarilo de ejemplo en esta
10 realización son pirazolilo, imidazolilo y tienilo.

Otro subgrupo de grupos heteroarilo tienen 5 o 6 átomos cíclicos y tres heteroátomos, los cuales son seleccionados a partir de azufre y nitrógeno. Un grupo heteroarilo de ejemplo en esta realización incluye triazolilo.

Otro subgrupo de grupos heteroarilo tienen 7, 8 o 9 átomos cíclicos y dos heteroátomos,
15 los cuales son seleccionados a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno. Grupos heteroarilo de ejemplo en esta realización son indazol y azaindolizina.

El término "heteroarilo" también incluye anillos cíclicos heterocíclicos condensados los cuales son parcialmente aromáticos (es decir, uno de los anillos condensados es aromático y el otro es no aromático). Un grupo heteroarilo de ejemplo el cual es parcialmente aromático es
20 benzodioxol.

Cuando un grupo heteroarilo como se define en este documento es sustituido, el sustituyente puede unirse a un átomo de carbono cíclico del grupo heteroarilo, ó sobre un heteroátomo cíclico (*es decir*, un nitrógeno, oxígeno o azufre), cual tiene una valencia que permite sustitución. Preferiblemente, el sustituyente está enlazado a un átomo de carbono cíclico.
25 De manera similar, cuando un grupo heteroarilo se define como un sustituyente en este documento, el punto de fijación puede ser en un átomo de carbono cíclico del grupo heteroarilo, o sobre un heteroátomo cíclico (*es decir*, un nitrógeno, oxígeno o azufre), el cual tiene una valencia que permite fijación. Preferiblemente, la fijación es en un átomo de carbono cíclico.

Como se utiliza en este documento, el término "heterocíclico," por si mismo o como parte
30 de otro sustituyente, se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, en el cual uno o más de los átomos de carbono cíclico es reemplazado por un heteroátomo (tal como N, S ó

O). Grupos heterocíclicos no aromáticos apropiados para utilizar en el invento incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahiropirazopirimidina. Grupos heterocíclicos preferidos para utilizar en el invento tienen cuatro a ocho átomos cíclicos y un único heteroátomo de nitrógeno u oxígeno.

5 Cuando un grupo heterocíclico como se define en este documento es sustituido, el sustituyente puede unirse al átomo de carbono cíclico del grupo heterocíclico, o a un heteroátomo cíclico (*es decir*, un nitrógeno, oxígeno o azufre), el cual tiene una valencia que permite sustitución. Preferiblemente, el sustituyente está enlazado a un átomo de carbono cíclico. De manera similar, cuando un grupo heterocíclico se define como un sustituyente en este documento, 10 el punto de fijación puede ser en un átomo de carbono cíclico del grupo heterocíclico, ó sobre un heteroátomo cíclico (*es decir*, un nitrógeno, oxígeno o azufre), el cual tiene una valencia que permite fijación. Preferiblemente, la fijación es en un átomo de carbono cíclico.

[Como se usa en este documento, el término "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo e Yodo.

15 Los compuestos del invento pueden tener uno o más centro asimétricos. Los compuestos con centros asimétricos dan origen a enantiómeros (isómeros ópticos), diastereómeros (isómeros configuracionales) o ambos, y se pretende que todos los enantiómeros y diastereómeros posibles mezclados y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del alcance de este invento. El presente invento pretende incluir todos estas formas isoméricas de los 20 compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (IVA).

Las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (IVA) se muestran antes sin una estereoquímica definida. El presente invento incluye todos los estereoisómeros de las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (IVA) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las síntesis independientes de los compuestos enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidos, o sus separaciones cromatográficas, pueden conseguirse como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología que se describe en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta 30 conocida.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse a fin de que los enantiómeros o diastereómeros individuales se aislen. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica
5 seguido de la separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como cristalización fraccional o cromatografía. A menudo, la reacción de acoplamiento es la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Después, los derivados diastereoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente mediante
10 métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, cuyos métodos son bien conocidos en la técnica. De manera alternativa, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva utilizando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en el estado de la técnica.

15 Los compuestos del invento pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción, en los que las variables son como se han definido antes o se obtienen, usando materiales de partida fácilmente disponibles, a partir de reacciones y procedimientos sintéticos convencionales. También es posible usar variantes que son conocidas por los expertos en la materia en la síntesis orgánica, pero no se mencionan en gran detalle.

20 El presente invento también proporciona un método para la síntesis de compuestos útiles como intermedios en la preparación de compuestos del invento.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en
25 *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Las realizaciones específicas de los compuestos del invento, y los métodos para su
30 preparación, se describen en los Ejemplos en este documento.

24

El término "sustancialmente puro" significa que el material aislado es al menos puro al 90%, y preferiblemente puro al 95%, en incluso más preferiblemente puro al 99% como se ensayó por técnicas analíticas conocidas en la técnica.

Como se usa en este documento, el término "receptor muscarínico M1" se refiere a uno de los cinco subtipos del receptor muscarínico de acetilcolina, que es de la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G. La familia de los receptores muscarínicos se describe, por ejemplo, en *Pharmacol Ther*, 1993, 58: 319- 379; *Eur J Pharmacol*, 1996, 295: 93- 102, y *Mol Pharmacol*, 2002, 61: 1297- 1302. Se sabe que los receptores muscarínicos contienen uno o más sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con la que los ligandos muscarínicos se unen a la unión primaria o sitios ortostéricos. Véase, por ejemplo, S. Lazareno, *Mol Pharmacol*, 2002, 62: 6, 1491- 1505.

Como se usa en este documento, las expresiones "modulador alostérico positivo" y "potenciador alostérico" se usan de forma intercambiable, y se refieren a un ligando que interactúa con un sitio alostérico de un receptor para activar el sitio de unión primario. Los compuestos del invento son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1. Por ejemplo, un modulador o potenciador puede aumentar directamente o indirectamente la respuesta producida por el ligando endógeno (tal como acetilcolina o xanomelina) en el sitio ortostérico del receptor muscarínico M1 en un animal, en particular, un ser humano.

Las acciones de los ligandos en los sitios del receptor alostérico también pueden entenderse de acuerdo con el "modelo complejo ternario alostérico", como se conoce por los expertos en la materia. El modelo complejo ternario alostérico se describe con respecto a la familia de receptores muscarínicos en Birdsall, *1He Sciences*, 2001, 68: 2517- 2524. Para una descripción general del papel de los sitios de unión alostéricos, véase Christopoulos, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2002, 1: 198- 210.

Se cree que los compuestos del invento se unen a un sitio de unión alostérico que es distinto del sitio ortostérico de acetilcolina del receptor muscarínico M1, aumentando por lo tanto la respuesta producida por el ligando endógeno de acetilcolina en el sitio ortostérico del receptor M1. También se cree que los compuestos del invento se unen a un sitio alostérico que es distinto del sitio de xanomelina del receptor muscarínico M1, aumentando por lo tanto la respuesta producida por el ligando endógeno de xanomelina en el sitio ortostérico del receptor M1. También se cree que los compuestos del invento se fijan a un sitio alostérico el cual es distinto

del sitio de xanomelina del receptor M1 muscarínico, aumentado así la respuesta producida por el ligando endógeno de xanomelina en el sitio ortostérico del receptor M1.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Los compuestos del invento pueden ser mono, di o tris sales, dependiendo del número de funcionalidades ácidas presentes en la forma de base libre del compuesto. Las bases libres y sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, potasio, sodio, cinc y similares.

Las sales en la forma sólida pueden existir en más de una estructura de cristal, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto del presente invento es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, trifluoroacético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *para*-toluensulfónico y similares.

El presente invento se refiere al uso de los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (IVA) descritas en este documento como moduladores alostéricos M1 en un paciente o sujeto tal como un mamífero que necesita dicha actividad, comprendiendo la administración de una cantidad eficaz del compuesto. Además de seres humanos, pueden tratarse una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el método del presente invento.

Los compuestos del presente invento tienen utilidad en el tratamiento o mejora de la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento o mejora de otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1, tales como esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos por dolor (incluyendo dolor agudo, dolor inflamatorio y dolor neuropático) y trastornos cognitivos (incluyendo deterioro cognitivo leve). Otras afecciones que pueden tratarse por los compuestos del invento incluyen enfermedad de Parkinson, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, esquizofrenia, Trisomía 21 (Síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, Hemorragia Cerebral Hereditaria con Amiloidosis del tipo Dutch (HCHWA- D), enfermedad de Creutzfeld- Jakob, trastornos por priones, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, trauma craneal, apoplejía, pancreatitis, miositis por cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis.

En realizaciones preferidas, los compuestos del invento son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos por dolor y trastornos del sueño. Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles para la prevención de demencia del tipo de Alzheimer, así como para el tratamiento de demencia de fase temprana, fase intermedia o fase tardía del tipo de Alzheimer.

Las afecciones o trastornos potenciales de esquizofrenia para los que los compuestos del invento pueden ser útiles incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia o psicosis incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delusional, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección medica general y psicosis inducida por sustancias o fármacos (fenciclidina, cetanina y otros anestésicos disociativos, anfetaminas y otros psicoestimulantes y cocaína), trastorno psicótico asociado con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de la esquizofrenia" tales como trastornos de la personalidad esquizoide o esquizotipal o dolencia asociada con psicosis (tal como depresión mayor, trastorno maniaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), incluyendo tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociados con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multi- infarto, trauma, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad de VIH, enfermedad de

Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt- Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad.

En otra realización específica, el presente invento proporciona un método para tratar
5 esquizofrenia o psicosis que comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto del presente invento. La esquizofrenia o patologías de psicosis son esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada y trastorno psicótico inducido por sustancias. Actualmente, la revisión del texto de la cuarta edición del Manual
10 Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM- IV- TR) (2000, Asociación Psiquiátrica Americana, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada y trastorno psicótico inducido por sustancias. Como se utiliza en este documento, el término "esquizofrenia o psicosis" incluye el tratamiento de aquellos Trastornos Mentales descritos en DSM- IV- TR. El experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para
15 Trastornos Mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Por lo tanto, el término "esquizofrenia o psicosis" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

Ejemplos de combinaciones de los compuestos incluyen combinaciones con agentes para el tratamiento de esquizofrenia, por ejemplo en combinación con sedantes, hipnóticos,
20 ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas 5HT- 2, y similares, tal como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropion, buspriona,
25 butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaina cloral, hidrato cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepoxida, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepin, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol,
30 hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato,

nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproelona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, Zolpidem, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto en cuestión puede administrarse en conjunción con el uso métodos físicos tales como con terapia lumínica ó estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse junto con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo extracerebral de la decarboxilasa tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperiden (opcionalmente en forma de su clorhidrato o sal lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de la COMT tales como entacapona, inhibidores de la MOA- B, antioxidantes, antagonistas del receptor A2a de adenosina, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida.

En otra realización, el compuesto en cuestión puede emplearse en combinación con un compuesto a partir de las clases de agentes neurolépticos como son las fenotiazinas, tioxantenos, dibenzazepinas heterocíclicas, butirofenonas, difenilbutilpiperidinas e indolonas. Ejemplos apropiados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Ejemplos apropiados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos cuando se utilizan en combinación con el compuesto en cuestión pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrocloreuro de clorpromazina, besilato de mesoridazina, hidrocloreuro de tioridazina, maleato de acetofenazina, hidrocloreuro de flufenazina, anatato de flurfenazina, flufenazina decanoato, hidrocloreuro de trifluoperazina, hidrocloreuro de tiotixeno, decanoato haloperidol,

succinato de loxapina e hidrocloreto de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona comúnmente se utilizan en una forma no salina. Por lo tanto, el compuesto en cuestión puede emplearse en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisuiprida, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, 5 clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

Las afecciones o trastornos potenciales del sueño para los que los compuestos del invento 10 pueden ser útiles incluyen potenciación de la calidad del sueño; mejora de la calidad del sueño; aumento de el mantenimiento del sueño, aumento del valor que se calcula a partir del tiempo que un sujeto duerme dividido por el tiempo que un sujeto está intentando dormir; disminución de la latencia o comienzo del sueño (el tiempo que se tarda en quedarse dormido); disminución de las dificultades para quedarse dormido; aumentar la continuidad del sueño; disminución del número 15 de veces que el sujeto se despierta durante el sueño; disminución de las excitaciones nocturnas; disminución del tiempo que se mantiene despierto después del comienzo inicial del sueño; aumento de la cantidad total de sueño; reducción de la fragmentación del sueño; alteración de la temporización; frecuencia o duración de ataques de sueño REM; alteración de la temporización, frecuencia o duración de ataques de sueño de onda lenta (es decir, etapas 3 ó 4); aumento de la 20 cantidad y porcentaje de sueño de etapa 2; promoción del sueño de ondas lentas; potenciación de la actividad EEG- delta durante el sueño; aumento de la vigilancia durante el día; reducción de la somnolencia durante el día; tratamiento o reducción de la somnolencia durante el día; insomnio, hipersomnio, narcolepsia; sueño interrumpido; apnea del sueño; desvelo; mioclonus nocturno; interrupciones del sueño REM; retraso de jet (*jet-lag*); alteraciones del sueño en el trabajador en 25 turnos; disomnias; terror nocturno; insomnias asociados con depresión; trastornos emocionales del ánimo; así como sonambulismo y enuresis, y trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento; síndrome del anochecer en el Alzheimer; afecciones asociada con los ritmos circadianos así como trastornos mentales y físicos asociados con viajar a través de zonas horarias y con turnos alternos en el trabajo; afecciones debidas a fármacos que provocan reducciones en el 30 sueño REM como un efecto secundario; síndromes que se manifiestan por sueño no reparador y

dolor muscular o apnea del sueño que está asociada con alteraciones respiratorias durante el sueño; y afecciones que se producen como resultado de una calidad del sueño disminuida.

Los trastornos por dolor para los que los compuestos del invento pueden ser útiles incluyen dolor neuropático (tal como neuralgia post- herpética, lesión nerviosa, las "dinias", por ejemplo, vulvodinia, dolor de extremidad imaginaria, avulsiones radicales, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa); síndromes de dolor Central (potencialmente provocados por virtualmente cualquier lesión a cualquier nivel del sistema nervioso); síndromes de dolor posquirúrgicos (por ejemplo, síndrome postmastectomía, síndrome post- toraconotomía, dolor de muñón); dolor óseo y articular (osteoartritis), dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia); dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, así como dolor asociado con angina, y dolor inflamatorio de orígenes diversos (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota), cefalea, migraña y cefalea en brotes, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria u otro dolor provocado por sensibilización central.

Los compuestos del invento también pueden usarse para tratar o prevenir disquinesias. Además, los compuestos del invento pueden usarse para disminuir la tolerancia y/o dependencia al tratamiento con opioides del dolor y para el tratamiento del síndrome de abstinencia de, por ejemplo, alcohol, opioides y cocaína. El sujeto o paciente al que se administran los compuestos del presente invento es generalmente un ser humano, hombre o mujer, en los que se desea la modulación alostérica de M1, pero también puede incluir mamíferos, tales como perros, gatos, ratones, ratas, ganado, caballos, ovejas, conejos, monos, chimpancés u otros simios o primates, para los que se desea el tratamiento de los trastornos que se han indicado anteriormente. Los compuestos del presente invento pueden usarse junto con uno o más fármacos distintos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos del presente invento tienen utilidad, en los que la combinación de los fármacos juntos son más seguros o más eficaces que otros fármacos solos. Además, los compuestos del presente invento pueden usarse junto con uno o más fármacos distintos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos del presente invento. Otros fármacos de este tipo pueden administrarse, por una vía y en una cantidad habitualmente utilizada para los mismos, contemporáneamente o secuencialmente con los compuestos del presente invento. Por

consiguiente, las composiciones farmacéuticas del presente invento incluyen aquellos que contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de los compuestos del presente invento. Las combinaciones pueden administrarse como parte de un producto de combinación de forma farmacéuticamente unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en el que se administran uno o más fármacos adicionales en formas farmacéuticas separadas como parte de un régimen de tratamiento.

Ejemplos de combinaciones de los compuestos del presente invento incluyen combinaciones con agentes anti Alzheimer, por ejemplo inhibidores beta- secretasa; agonistas alfa 7 nicotínicos, tales como ABT089, SSR180711 y MEM63908; activadores o ligandos ADAM 10; inhibidores gama- secretasa, tales como LY450139 y TAK 070; moduladores gama secretasa; inhibidores de fosforilación tau; inhibidores de transporte de glicina; agonistas LXR β ; moduladores conformacionales ApoE4; antagonistas NR2B; moduladores de receptores andrógenos; bloqueadores de formación de oligómeros A β ; agonistas 5- HT4, tales como PRX-03140; antagonistas 5- HT6, tales como GSK 742467, SGS- 518, FK- 962, SL- 65.0155, SRA-333 y xaliproden; antagonistas 5- HT1a, tal como lecozotan; inhibidores p25/CDK5; antagonistas de receptores de NK1/NK3; inhibidores de la COX- 2; inhibidores de la reductasa HMG- CoA; NSAIDs incluyendo ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti- amiloides (incluyendo anticuerpos monoclonales humanizados anti- amiloides), tales como bapineuzumab, ACC001, CADI 06, AZD3102, H12A11VI; compuestos anti- inflamatorios tales como (R)- flurbiprofeno, nitroflurbiprofeno, ND- 1251, VP- 025, HT- 0712 y EHT- 202; agonistas gama PPAR, tal como pioglitazona y rosiglitazona; antagonistas de receptores CB- 1 o agonistas inversos de receptores CB- 1, tales como AVE1625; antibióticos tales como doxiciclina y rifampin; antagonistas del receptor N- metil- D- aspartato (NMDA), tales como memantina, neramexano y EVT101; inhibidores de la colinesterasa tales como galantamina, rivastigmina, donepezil, tacrina, fenserina, ladostigil y ABT- 089; secretagogos de la hormona del crecimiento tales como ibutamoren, mesilato de ibutamoren, y capromorelina; antagonistas de receptores de histamina H3 tales como ABT- 834, ABT 829, GSK 189254 y CEP16795; agonistas AMPA o moduladores AMPA, tal como CX- 717, LY 451395, LY404187 y S- 18986; inhibidores PDEIV, incluyendo MEM1414, HT0712 y AVE8112; agonistas inversos GABAA; inhibidores GSK3p, incluyendo AZD1080, SAR502250 y CEP 16805; agonistas nicotínicos neuronales; agonistas M1 selectivos; inhibidores HDAC; y ligandos de quinasas reguladoras de afinidad a microtúbulos (MARK); u

78

otros fármacos que afectan receptores o enzimas que ya sea aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia, o reducen efectos secundarios indeseados o toxicidad de los compuestos del presente invento.

Los ejemplos de combinaciones de los compuestos incluyen combinaciones con

5 agentes para el tratamiento del dolor, por ejemplo agentes anti- inflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, diclofenaco, duflunisal, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac y tolmetina; inhibidores de COX- 2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 y 644784; agonistas de $C_{\beta-2}$, tales como 842166 y SAB378; antagonistas de VR- 1, tales como AMG517, 705498, 782443,

10 PAC20030, V114380 y A425619; antagonistas del receptor de bradiquinina B1, tales como SSR240612 y NVPSAA164; bloqueadores y antagonistas de los canales de calcio, tales como VX409 y SPI860; inhibidores de óxido nítrico sintasa (NOS) (incluyendo inhibidores de iNOS y nNOS), tales como SD6010 y 274150; antagonistas del sitio de glicina, incluyendo lacosamida; agonistas nicotínicos neuronales, tales como ABT 894; antagonistas de NMDA, tales como

15 AZD4282; abridores de los canales de potasio; antagonistas del receptor de AMPA/cainato; bloqueadores de los canales de calcio, tales como ziconotida y NMED160; moduladores del receptor IO de GABA- A (por ejemplo, un agonista del receptor de GABA- A); inhibidores de metaloproteínasa de matriz (MMP); agentes trombolíticos; analgésicos opioides tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona,

20 oximorfona, pentazocina, propoxifeno; factor inhibidor de neutrófilos (NIF); pramipexol, ropinirol; anticolinérgicos; amantadina; inhibidores de monoamina oxidasa B15 ("MAO- B"); agonistas o antagonistas del receptor 5HT; antagonistas de mGlu5, tales como AZD9272; agonistas alfa, tales como AGNXX/YY; agonistas nicotínicos neuronales, tales como ABT894; agonistas o antagonistas del receptor de NMDA, tales como AZD4282; antagonistas de NK1; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SSRI") y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina ("SSNRI"), tales como duloxetine; fármacos antidepresivos tricíclicos, moduladores de norepinefrina; litio; valproato; gabapentina; pregabalina; rizatriptán; zolmitriptán; naratriptán y sumatriptán.

Los compuestos del presente invento pueden administrarse en combinación con

30 compuestos útiles para mejorar la calidad del sueño y prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño, incluyendo ej., sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes

antiansiedad, antihistaminas, benzodiazepinas, barbituratos, ciclopirrolonas, antagonistas de orexina, antagonistas alfa- 1, agonistas GABA, antagonistas 5HT- 2 incluyendo antagonistas 5HT- 2A y antagonistas 5HT- 2A/2C, antagonistas de histamina incluyendo antagonistas de histamina H3, agonistas inversos de histamina H3, imidazopiridinas, tranquilizantes menores, 5 agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, otros antagonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas de prokinetina y antagonistas, pirazolopirimidinas, antagonistas de canales de calcio tipo T, triazolopiridinas, y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinil, APD- 125, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropion, buspriona, butabarbital, butalbital, 10 capromorelina, capurida, carbocloral, betanina cloral, hidrato cloral, clordiazepoxida, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepin, EMD- 281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etcorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, 15 halazepam, hidroxizina, ibutamoren, imipramina, indiplon, litio, lorazepam, lormetazepam, LY- 156735, maprotilina, MDL- 100907, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, metiprilon, midaflur, midazolam, modafinil, nefazodona, NGD- 2- 73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, 20 ramelteon, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK- 375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, zolazepam, zopiclona, Zolpidem, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto del presente invento puede administrarse junto con el uso de métodos 25 físicos tales como con terapia lumínica o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse junto con levodopa (con o sin un inhibido Selectivo extracerebral de la descarboxilasa tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperiden (opcionalmente en forma de su clorhidrato o sal lactato) y 30 clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de la COMT tales como entacapona, inhibidores de la MOA- B, antioxidantes, antagonistas del receptor A2a de adenosina, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y

agonistas del receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol.

El término "composición" como se usa en este documento pretende incluir un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades predeterminadas o proporciones, así como cualquier producto, que se obtenga como resultado, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en la cantidades especificadas. Este término en relación con las composiciones farmacéuticas pretende incluir un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que se obtenga como resultado, directamente o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en contacto uniformemente e íntimamente el ingrediente activo junto con un vehículo líquido o un vehículo Sólido finalmente dividido o ambos y, después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo, que es un compuesto de fórmulas (I) a (VIII), se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras el proceso o estado de las enfermedades. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas del presente invento incluyen cualquier composición preparada mezclando un compuesto del presente invento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El vehículo puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden estar presentes en forma de unidades separadas adecuadas para administración oral tal como cápsulas, obleas o comprimidos conteniendo cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden estar presentes en forma de un polvo, en forma de gránulos, en forma de una solución, en forma de una suspensión en un líquido acuoso, en forma de un líquido no acuoso, en forma de una emulsión de aceite- en- agua o en forma de una emulsión líquido de agua- en- aceite. Además de las formas farmacéuticas comunes que se han expuesto anteriormente, los compuestos del invento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

también pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración.

Las composiciones farmacéuticas indicadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un periodo más largo. Un comprimido que contiene la composición de este invento puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares o adyuvantes. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, superficie activa o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido preferiblemente contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo y cada oblea o cápsula preferiblemente contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Las composiciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Otras composiciones farmacéuticas incluyen suspensiones acuosas, que contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Además, las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener diversos excipientes. Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite- en- agua, que también pueden contener excipientes tales como agentes edulcorante y saporíferos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa, o en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por tanto, preferiblemente deben conservarse contra la acción de la contaminación de microorganismos tales como bacterias y hongos.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvos de uso externo o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse mediante métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, una crema o pomada se prepara mezclando material hidrófobo y agua, junto con aproximadamente del 5% en peso a aproximadamente el 10% en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de este invento también pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica.

Por "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, el diluyente o el excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de los mismos.

Las expresiones "administración de" o "administrando un" compuesto debe entenderse que se refiere a proporcionar un compuesto del invento al individuo que necesita de tratamiento de forma que pueda introducirse en el cuerpo del individuo en una forma terapéuticamente útil y una cantidad terapéuticamente útil, incluyendo, pero sin limitación: formas farmacéuticas orales, 5 tales como comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones y similares; formas farmacéuticas inyectables, tales como IV, IM o IP y similares; formas farmacéuticas transdérmicas, incluyendo cremas, gelatinas, polvos o parches; formas farmacéuticas bucales; polvos para inhalación, pulverizadores, suspensiones y similares; y supositorios rectales.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la 10 cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se persigue por el investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico. Como se usa en este documento, el término "tratamiento" o "para tratar" significa cualquier administración de un compuesto del presente invento e incluye (1) la inhibición de la enfermedad en un animal que está experimentando o muestra la patología o 15 sintomatología de las enfermedades (es decir, deteniendo el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o (2) la mejora de la enfermedad en un animal que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de las enfermedades (es decir, revirtiendo la patología y/o la sintomatología).

Las composiciones que contienen compuestos del presente invento pueden estar 20 presentes convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. El término "forma farmacéutica unitaria" toma el significado de una dosis unitaria en la que todos los ingredientes activos e inactivos se combinan en un sistema adecuado, de modo que el paciente o persona que administra el fármaco al paciente puede abrir un recipiente o envase individual con la dosis 25 Completa contenida en el mismo, y no tiene que mezclar cualquiera de los componentes juntos a partir de dos o más recipientes o envases. Los ejemplos típicos de formas farmacéuticas unitarias son comprimidos o cápsulas para administración oral, viales para inyección de dosis unitarias o supositorios para administración rectal. Esta lista de formas farmacéuticas unitarias no pretende ser limitante de ningún modo, sino simplemente representar ejemplos típicos de formas 30 farmacéuticas unitarias.

Las composiciones que contienen compuestos del presente invento pueden presentarse convenientemente en forma de un kit, por lo cual dos o más componentes, que pueden ser ingredientes activos o inactivos, vehículos, diluyentes y similares, se proporcionan con instrucciones para la preparación de la forma farmacéutica real por el paciente o persona que administre el fármaco al paciente. Tales kits pueden proporcionarse con todos los materiales necesarios e ingredientes contenidos en el mismo, o pueden contener instrucciones para el uso o preparación de materiales o componentes que deben obtenerse independientemente por el paciente o persona que administre el fármaco al paciente.

Cuando se indica el tratamiento o mejora de un trastorno o enfermedad para la que se indican los compuestos del presente invento, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando se administran los compuestos del presente invento en una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del animal, preferiblemente proporcionado en forma de una dosis diaria unitaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. La dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 1.400 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptica. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

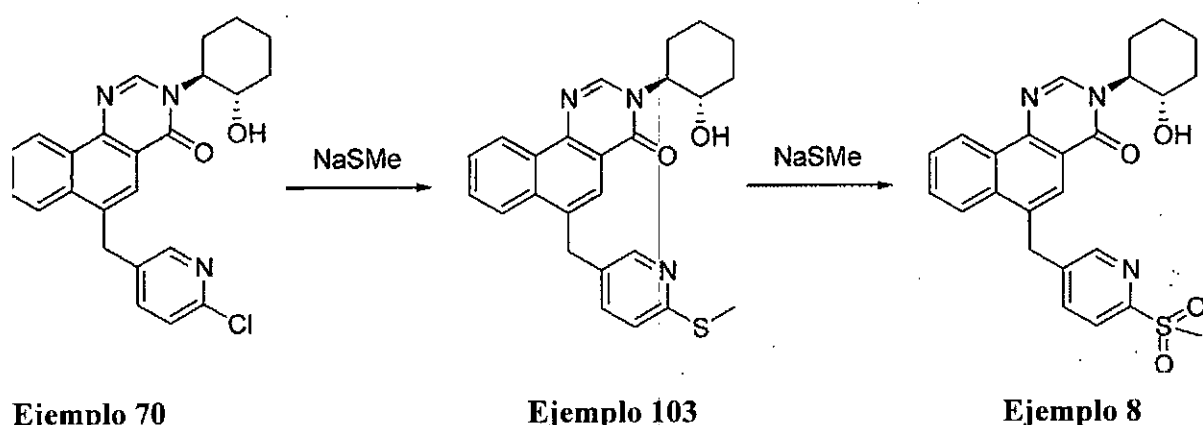
La cantidad de ingrediente activa que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación indicada para la administración oral en seres humanos puede contener convenientemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 2,5 g de agente activo, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán entre de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo, típicamente 0,005, 0,01 mg, 0,05 mg, 0,25 mg, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg, administrados una, dos o tres veces al día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis y frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente en particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y la terapia a la que se está sometiendo el hospedador.

Se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de este invento en los esquemas y ejemplos en este documento. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en este documento. Los siguientes ejemplos se proporcionan a fin de que el invento pueda ser comprendido más completamente. El presente invento también proporciona un método para la síntesis de compuestos útiles como intermedios en la preparación de compuestos del invento.

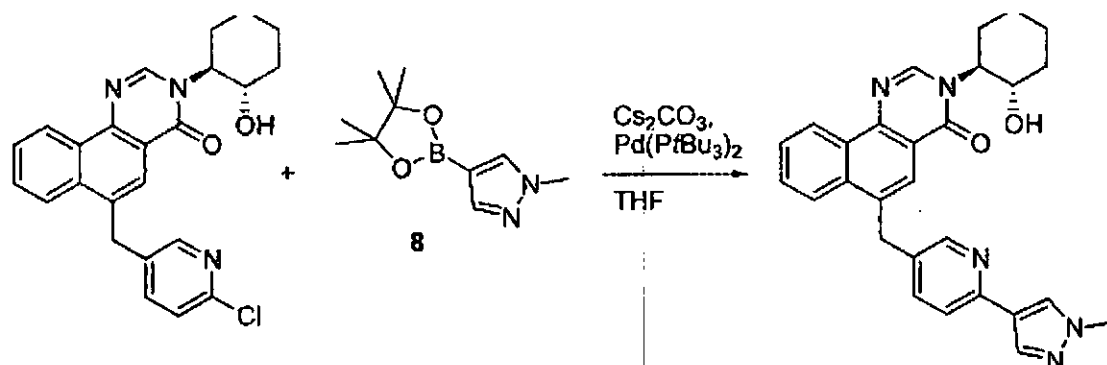
con el reactivo de cinc apropiado usando un catalizador tal como bis(tri- *terc*- butilfosfina)paladio en un disolvente tal como THF produce el Ejemplo 70. Esto puede funcionalizarse adicionalmente por un acoplamiento de Negishi adicional con cloruro de metilzinc para proporcionar el Ejemplo 2. El acoplamiento de Negishi puede ocurrir en presencia de Pd(dppf)Cl_2 o en presencia de $\text{Pd(Pt-Bu}_3)_2$ y THF.

Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, el Ejemplo 70 puede transformarse en varios ejemplos diferentes. El desplazamiento del cloruro con un nucleófilo tal como tiometóxido sódico en un disolvente tal como DMSO o DMF a temperatura elevada produce el Ejemplo 103. La oxidación adicional del Ejemplo 103 puede realizarse usando un oxidante tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico en un disolvente tal como diclorometano para producir el Ejemplo 8.

Esquema 3



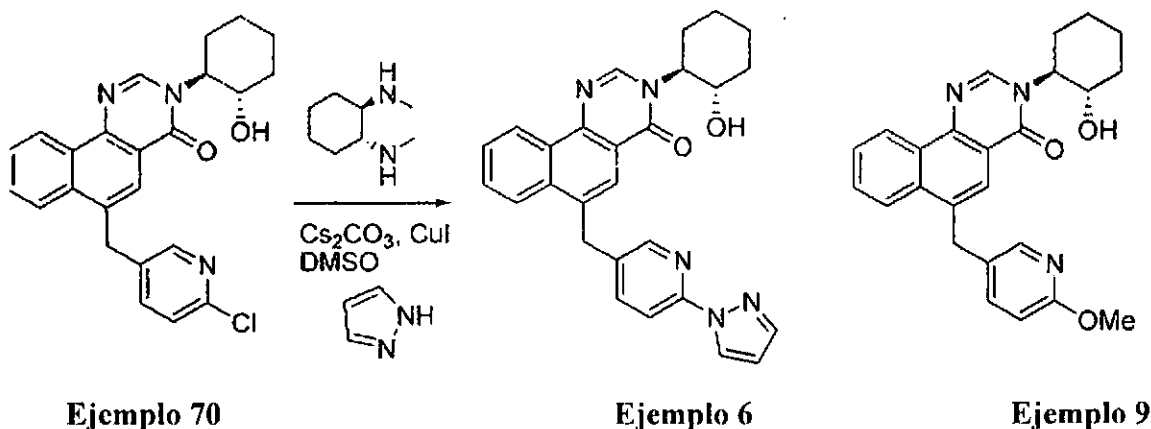
Ejemplo 70

Ejemplo 5

Además, como se muestra en el Esquema 3, el Ejemplo 70 puede someterse a acoplamiento cruzado de tipo Suzuki con un reactivo de boro adecuado tal como el producto 8, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, un complejo de metal de transición-ligando tal como bis(tri- *terc*- butilfosfina)paladio en un disolvente tal como THF para producir el

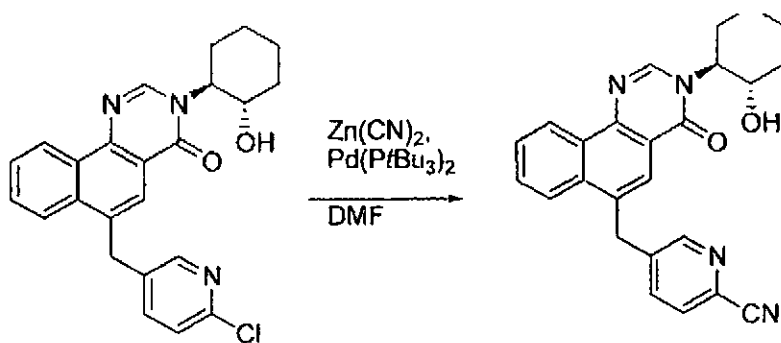
Ejemplo 5.

Esquema 4



Como puede observarse en el Esquema 4, la *N*- arilación catalizada con cobre puede efectuarse con el Ejemplo 70 usando un heterociclo tal como pirazol, un ligando tal como *trans*-*N,N'*- dimetilciclohexano- 1,2- diamina, una base tal como carbonato de cesio e Yoduro de cobre en un disolvente adecuado tal como DMSO para producir el Ejemplo 6. De forma análoga, el Ejemplo 9 puede prepararse usando metanol en lugar de pirazol.

Esquema 5

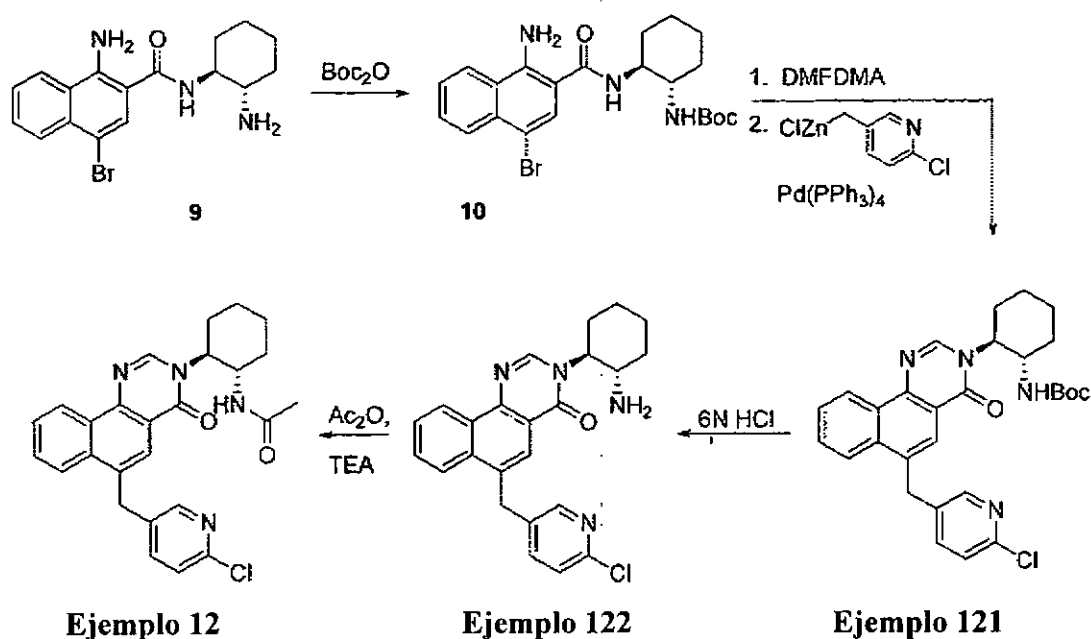


Ejemplo 70

Ejemplo 7

Pueden usarse otros metales de transición en el acoplamiento cruzado. En el Esquema 5, un reactivo de cinc tal como cianuro de cinc, un catalizador de metal de transición/ligando tal como bis(tri- *terc*- butilfosfina)paladio (O), en un disolvente tal como DMF transforman el Ejemplo 70 en el Ejemplo 7.

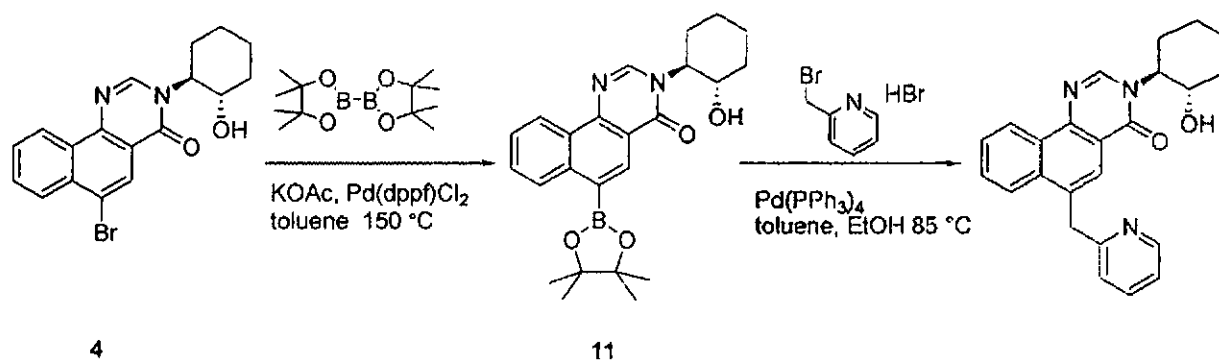
Esquema 6



En el Esquema 6, el intermedio **9** puede protegerse como el grupo Boc usando un reactivo tal como dicarbonato de di- *terc*- butilo para producir el producto **10**. La ciclación del producto **10** está mediada por dimetilformamida dimetilacetal seguido del acoplamiento de Negishi descrito en el Ejemplo 70 para producir el Ejemplo 121. El grupo Boc del Ejemplo 121 puede retirarse usando un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno para producir el Ejemplo 122. La derivatización adicional del Ejemplo 122 tal como acilación, puede realizarse usando anhídrido acético y una base tal como trietilamina para producir el Ejemplo 12.

Esquema 7

84



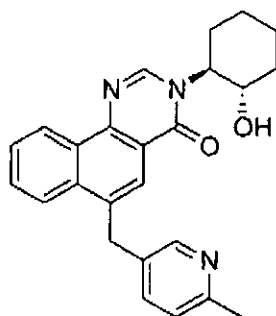
Ejemplo 18

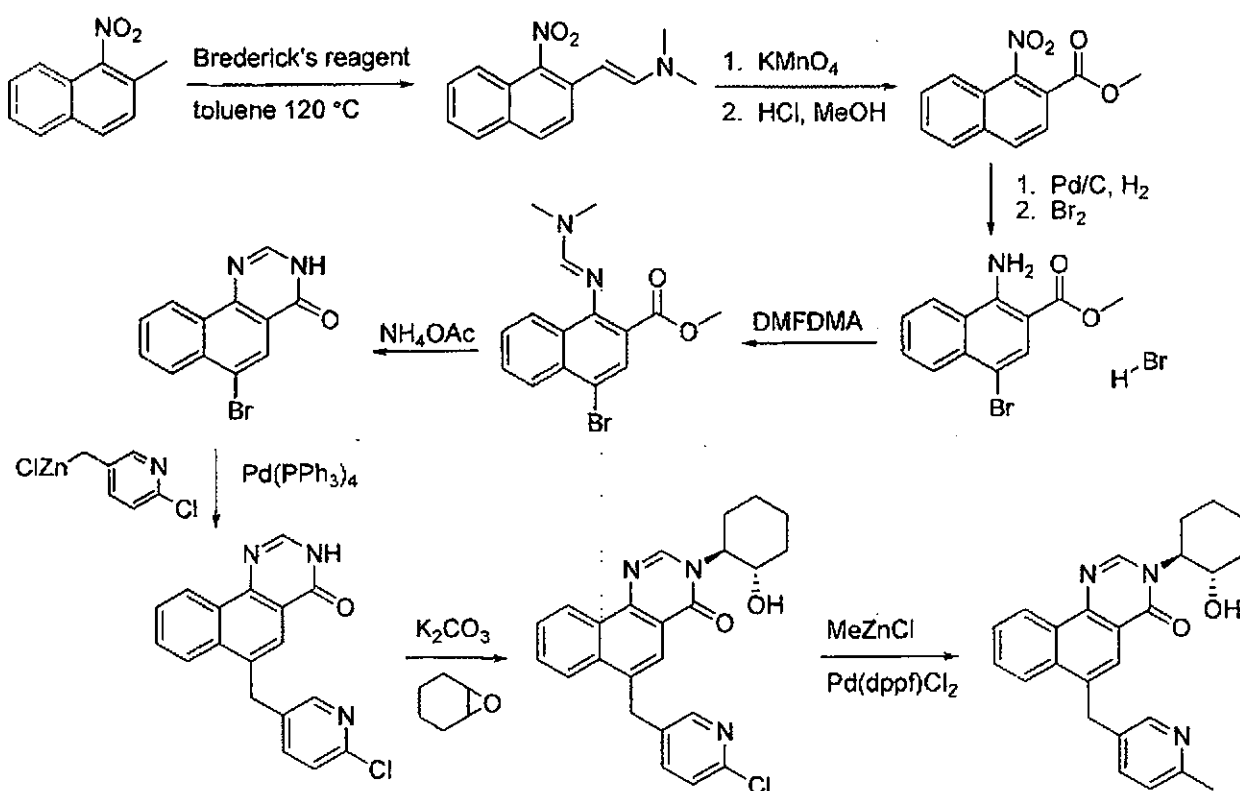
En el Esquema 7, el bromuro **4** puede convertirse en el boronato **11** usando un reactivo de boro tal como pinacol éster diboro, una base tal como acetato potásico, un complejo de metal de transición/ligando tal como [1,1'- bis- (difenil- fosfino)- ferroceno]dicloro- paladio (II) y complejo 1:1 con DCM en un disolvente tal como tolueno. El acoplamiento de Suzuki del producto **11** con un haluro tal como bromhidrato de 2- (bromometil)piridina, un complejo de metal de transición/ligando tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, una base tal como carbonato sódico en disolventes tales como tolueno y etanol produce Ejemplo 18.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar el invento no deben interpretarse como limitantes del alcance del invento de ninguna manera.

EEMPLO 1

rac- 3- [*trans*- 2- *hidroxi* ciclohexilo] - 6- [(6- metilpiridin- 3 - il)metil] benzo [*h*] quinazol
4(3h)- ona





Una solución de 2- metil- 1- nitronaftalano (5.00g, 26.7 mmol) and *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano (8.27 g, 40.1 mmol) en 10 mL de tolueno se sometió a reflujo a 120 °C durante 15 h. Se agregó más *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano (3.76 g, 13.4 mmol) y la reacción se sometió a reflujo a 120 °C durante 24 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 50 mL de hexanos. Después de agitar vigorosamente durante 30 min, se recolectó un sólido de color rojo, se lavó con hexanos adicionales, y se secó para proporcionar (E)- N,N- dimetil- 2- (1- nitro- 2- naftil)emilenamina el cual dio un espectro de RMN protónica consistente con la teoría.

A una solución del compuesto anterior (10.0 g, 41.3 mmol) y carbonato de potasio (13.7 g, 99.0 mmol) en 300 mL de 1:1 *t*-BuOH;H₂O se agregó permanganato de potasio (15.7 g, 99.0 mmol) lentamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, y un precipitado negro se filtró y lavó dos veces con 100 mL de agua. El filtrado se concentró a 200 mL en volumen, y se acidificó con 6 NHCl a pH - 2. Se recolectó un precipitado de color beige, se lavó dos veces con 100 mL de agua, y se secó para proporcionar ácido 1- nitro-

2- naftóico lo cual proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría con la teoría y un ión de masa (ES+) de 218.1 para $[M+H]^+$.

Una solución del compuesto anterior (32.5 g, 150 mmol) en 150 mL de MeOH se enfrió a 0 °C y se saturó con HCl gaseoso. La solución se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a 90 °C durante 22 h. La solución nuevamente se saturó con HCl(g), se calentó a 90 °C durante 20 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado de color beige se recolectó, se lavó con agua y MeOH, y se secó para proporcionar 1- nitro- 2- naftoato de metilo el cual dio un espectro de RMN protónica consistente con la teoría.

A una solución del compuesto anterior (10.0 g, 43.3 mmol) en 250 mL de MeOH y 3 mL de THF se agregó paladio sobre carbono (10 mol%). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 14 h. La mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con MeOH adicional y el filtrado se concentró *al vacuo*. El residuo se concentró dos veces con tolueno y se secó *al vacio* para proporcionar 1- amino-2- naftoato de metilo que proporcionó un ión de masa (ES+) de 202.1 para $[M+H]^+$.

A una solución del compuesto anterior (8.70 g, 43.2 mmol) en 200 mL de 1:1 dioxano:CCl₄ a 0 °C se agregó una solución de bromo (2.23 mL, 43.2 mmol) en 40 mL de 1:1 dioxano: CCl₄ por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró y lavó con Et₂O, y se secó para proporcionar hidrobromuro de metil 1- amino- 4- bromo- 2- naftoato el cual dio un espectro de RMN protónica consistente con la teoría.

Una solución del compuesto anterior (3.20 g, 8.86 mmol) en N,N- dimetilformamida dimetilacetal (3.56 mL, 26.6 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 h. N,N- dimetilformamida dimetilacetal adicional (1.19 mL, 8.9 mmol) se agregó y la solución se calentó a 100 °C durante 3h adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se secó para proporcionar 4- bromo- 1- {[(1E)- (dimetilamino)metileno]amino}- 2- naftoato de metilo crudo que proporcionó un ión de masa (ES+) de 337.1 (⁸¹Br) para $[M+H]$.

Una solución del compuesto anterior (2.20 g, 6.56 mmol) y acetato de amonio (0.607 g, 7.88 mmol) en 10 mL de ácido acético se calentó a 140 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de agua, se filtró y lavó con agua y Et₂O, y se secó por alto vacío para proporcionar 6- bromobenzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona que proporcionó un ión de masa (ES+) de 276.9 (⁸¹Br) para $[M+H]^+$.

A un matraz de fondo redondo que contiene el compuesto anterior (1.00 g, 3.64 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó cloruro de (2- cloro- 5- piridil)metilzinc (21.8 mL, 0.5 M en THF, 10.9 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mol%). De manera alternativa, puede utilizarse bis(tri- t- butilfosfina)paladio. La reacción se calentó a 90 °C durante 7 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua. Un sólido de color beige se retiró vía filtración y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacuo*. El residuo resultante se lavó con diclorometano y se secó al vacuo para proporcionar 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona que proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 322.0 para $[M+H]^+$.

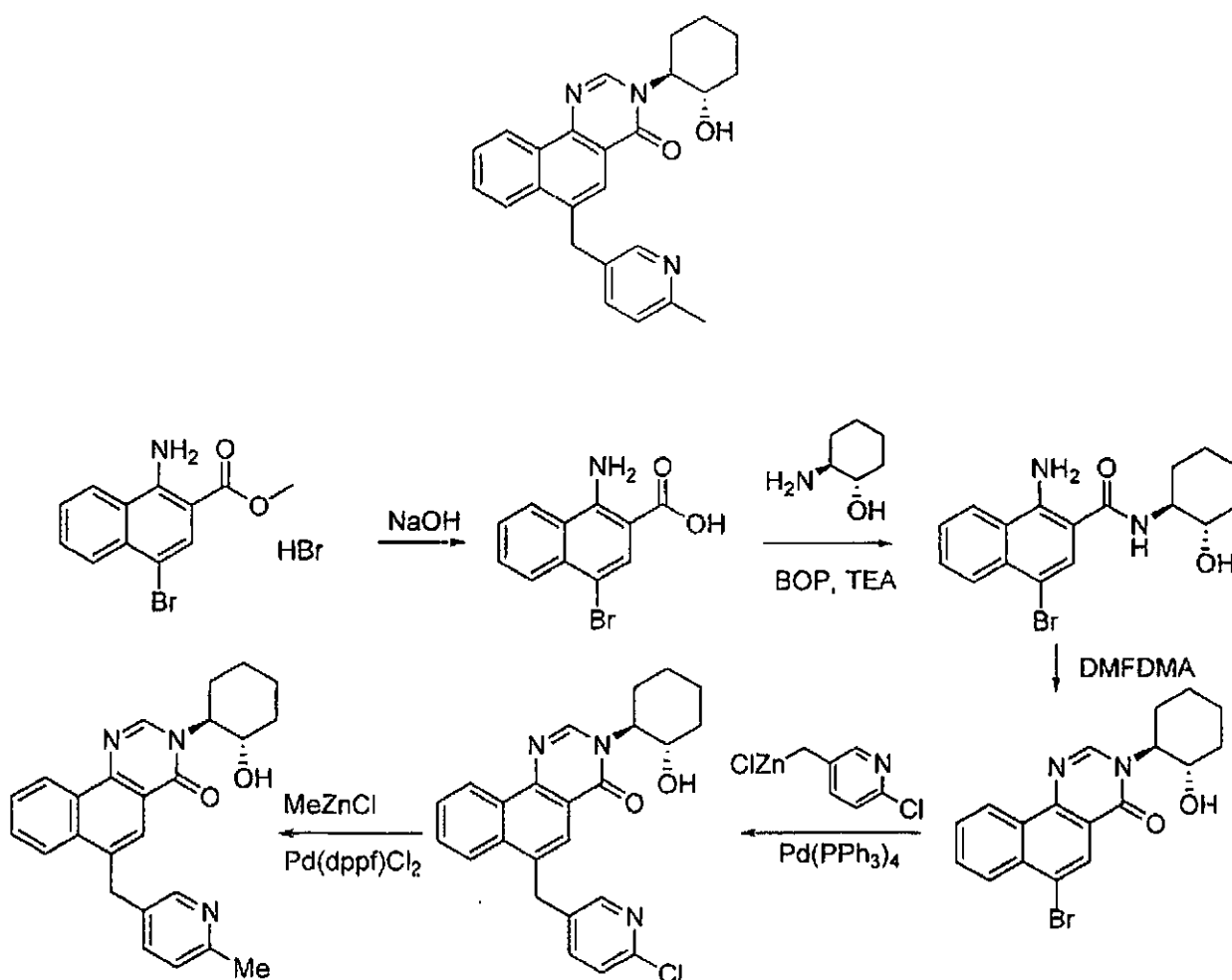
A una solución del compuesto anterior (0.400 g, 1.24 mmol) en 5 mL de DMF se agregó carbonato de potasio (0.344 g, 2.49 mmol) y óxido de ciclohexeno (0.366 g, 3.73 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente sellado a presión 15 h, y se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se particionó y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacuo. El residuo resultante se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 10- 50% en hexanos, para proporcionar rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona que proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 419.9 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, d_6 - DMSO) δ 9.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80- 7.73 (m, 2H), 7.68- 7.65 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.07- 2.04 (m, 2H), 1.89- 1.85 (m, 2H), 1.78- 1.72 (m, 3H), 1.401.35 (m, 3H).

A una solución del compuesto anterior (0.225 g, 0.536 mmol) en 5 mL de THF bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó cloruro de metilzinc (0.536 mL, 2 M en THF, 1.07 mmol) y [1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo 1:1 con DCM (10 mol%). La reacción se calentó a 90 °C durante 3h, y se agregó cloruro de metilzinc adicional (0.536 mL, 2 M en THF, 1.07 mmol) y [1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo 1:1 con DCM (5 mol%). La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. Un sólido de color beige se retiró vía filtración y la capa orgánica del filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 20- 100% acetato

de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 400.0 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02- 8.99 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95- 7.76 (m, 1H), 7.68- 7.63 (m, 2H), 7.28- 7.17 (m, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.29- 2.20 (m, 1H), 1.95- 1.90 (m, 3H), 1.65- 1.39 (m, 5H).

EJEMPLO 2

3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona



Se preparó hidrobromuro de metil l- amino- 4- bromo- 2- naftoato como se describió en el Ejemplo 1. A una solución de hidrobromuro de metil l- amino- 4- bromo- 2- naftoato (2.00 g, 5.54 mmol) en 20 mL de THF se agregó hidróxido de sodio (11.1 mL, 20% acuoso, 55.4 mmol).

De manera alternativa, hidróxido de litio puede utilizarse. La mezcla se agitó a 50 °C durante 20 h, luego se calentó a 90 °C durante 2 h. El solvente se retiró *al vacuo* y se agregó ácido clorhídrico (1 N acuoso) hasta pH ~2. El sólido de color beige se recolectó vía filtración, se lavó dos veces con agua, y se secó para proporcionar ácido 1- amino- 4- bromo- 2- naftóico que proporcionó un ión de masa (ES+) de 266.0 (⁷⁹Br) para [M+H]⁺.

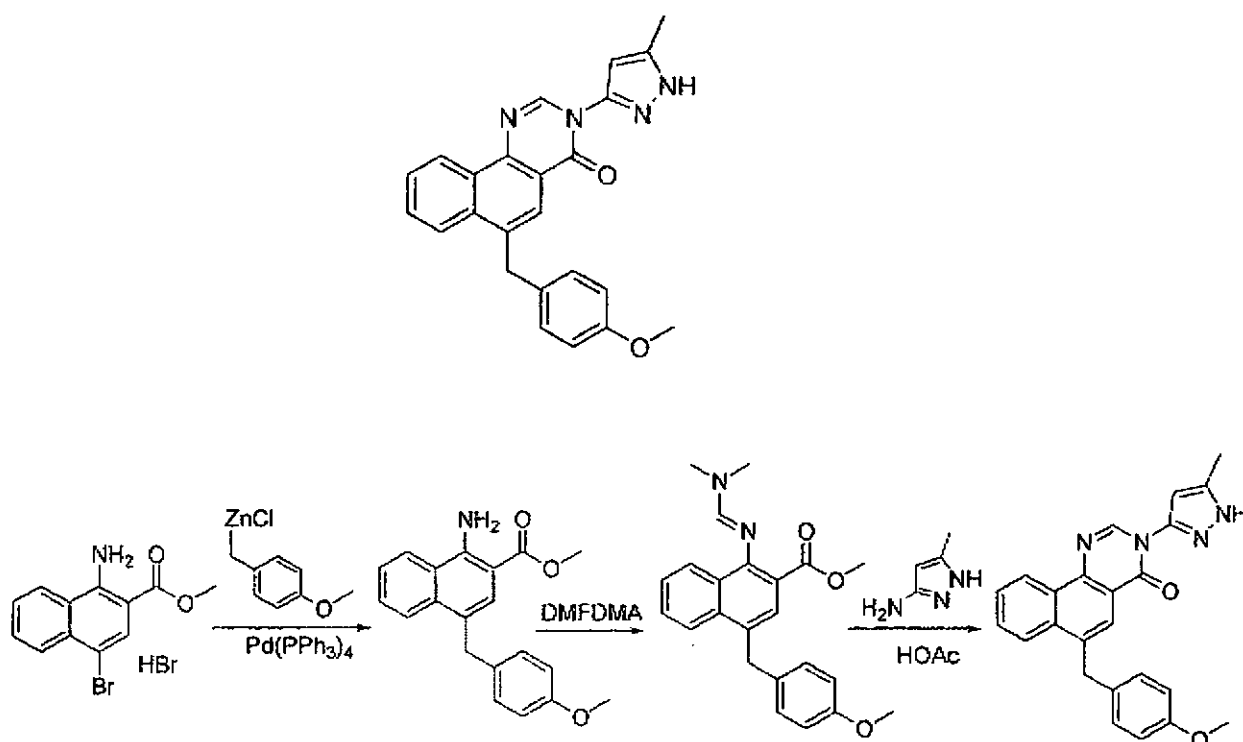
A una solución del compuesto anterior (0.950 g, 3.57 mmol) en 5 mL de diclorometano se agregó hexafluorofosfato (1*H*- 1,2,3- benzotriazol- 4- iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio (1.82 g, 4.12 mmol), (1*S*, 2*S*)- 2- aminociclohexanol (0.493 g, 4.28 mmol), y trietilamina (0.99 mL, 7.1 mmol). La mezcla se agitó temperatura ambiente durante 15 h y luego se diluyó con diclorometano y agua. El sólido de color beige resultante se recolectó vía filtración, se lavó con diclorometano y agua, y se secó para proporcionar 1- amino- 4- bromo- *N*- [(1*S*,2*S*)- 2- hidroxíciclohexilo]- 2- naftamida que proporcionó un ión de masa (ES+) de 364.9 (⁸¹Br) para [M+H]⁺.

Una solución del compuesto anterior en *N,N*- dimetilformamida dimetilacetal (3.06 mL, 22.8 mmol) se calentó a 80 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *al vacío*, y se secó para proporcionar 6- bromo- 3- [(1*S*,2*S*)- 2- hidroxíciclohexil]benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona que proporcionó un ión de masa (ES+) de 374.8 (⁸¹Br) para [M+H]⁺.

El compuesto del título se preparó empleando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 el cual dio un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) δ 400.0 para [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8.90- 8.99 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95- 7.76 (m, 1H), 7.68- 7.63 (m, 2H), 7.27- 7.17 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29- 2.20 (m, 1H), 1.95- 1.90 (m, 3H), 1.65- 1.39 (m, 5H).

EJEMPLO 3

6- (4- metoxibenzil)- 3- (5- metil)- 1*H*- pirazol- 3- il)benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona



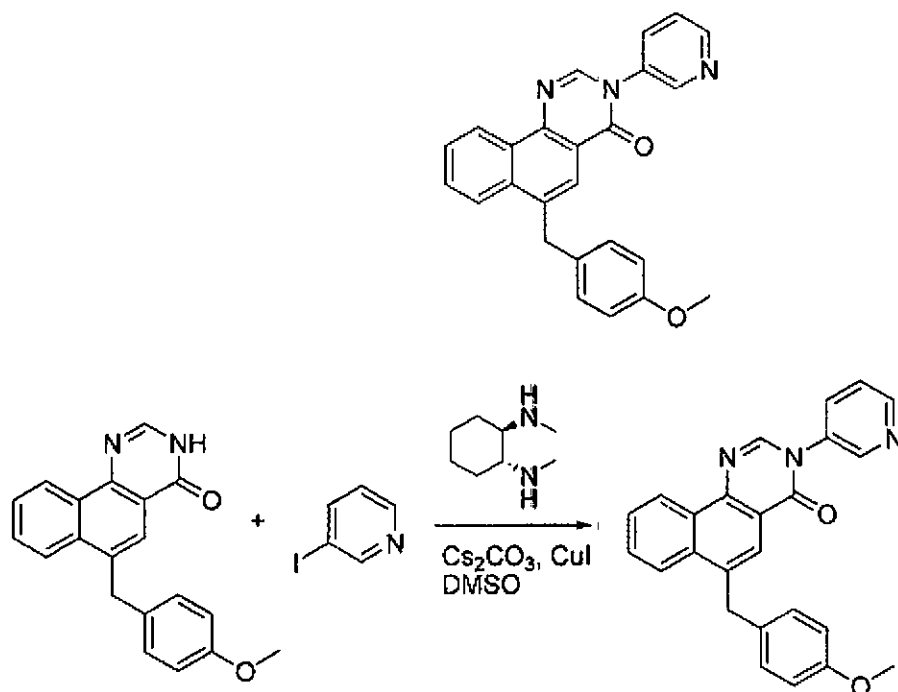
Se preparó hidrobromuro de metil 1- amino- 4- bromo- 2- naftoato como se describe en el Ejemplo 1. A un matraz de fondo redondo que contiene hidrobromuro de metil 1- amino- 4- bromo- 2- naftoato (3.50 g, 9.69 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó cloruro de 4- metoxibenzilzinc (97.0 mL, 0.5 M en THF, 48.5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mol%). La mezcla se calentó a 90 °C durante 7 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua. La mezcla se particionó y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0- 20% en hexanos, para proporcionar 1- amino- 4- (4- metoxibenzil)- 2- naftoato de metilo que proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 322.0 para $[M+H]^+$.

Una solución del compuesto preparado anteriormente (1.41 g, 4.39 mmol) en N,N- dimetilformamida dimetilacetal (1.76 mL, 13.2 mmol) se calentó a 100 °C durante 4 h. Se agregó N,N- dimetilformamida dimetilacetal (0.44 mL, 3.3 mmol) y la solución se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *al vacío* para proporcionar 1- {[1E)- (dimetilamino)metileno]amino}- 4- (4- metoxibenzil)- 2- naftoato de metilo que proporcionó un ión de masa (ES+) de 377.0 para $[M+H]^+$.

A una solución del compuesto preparado anteriormente (0.040 g, 1.1 mmol) en 0.5 mL de ácido acético se agregó 3- amino- 5- metilpirazol (10.7 mg, 1.10 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un ión de masa (ES+) de 433.1653 para $[M+H]^+$.

EJEMPLO 4

6- (4- metoxibenzil)- 3- piridin- 3- ilbenzo[A]quinazolin- 4(3H)- ona



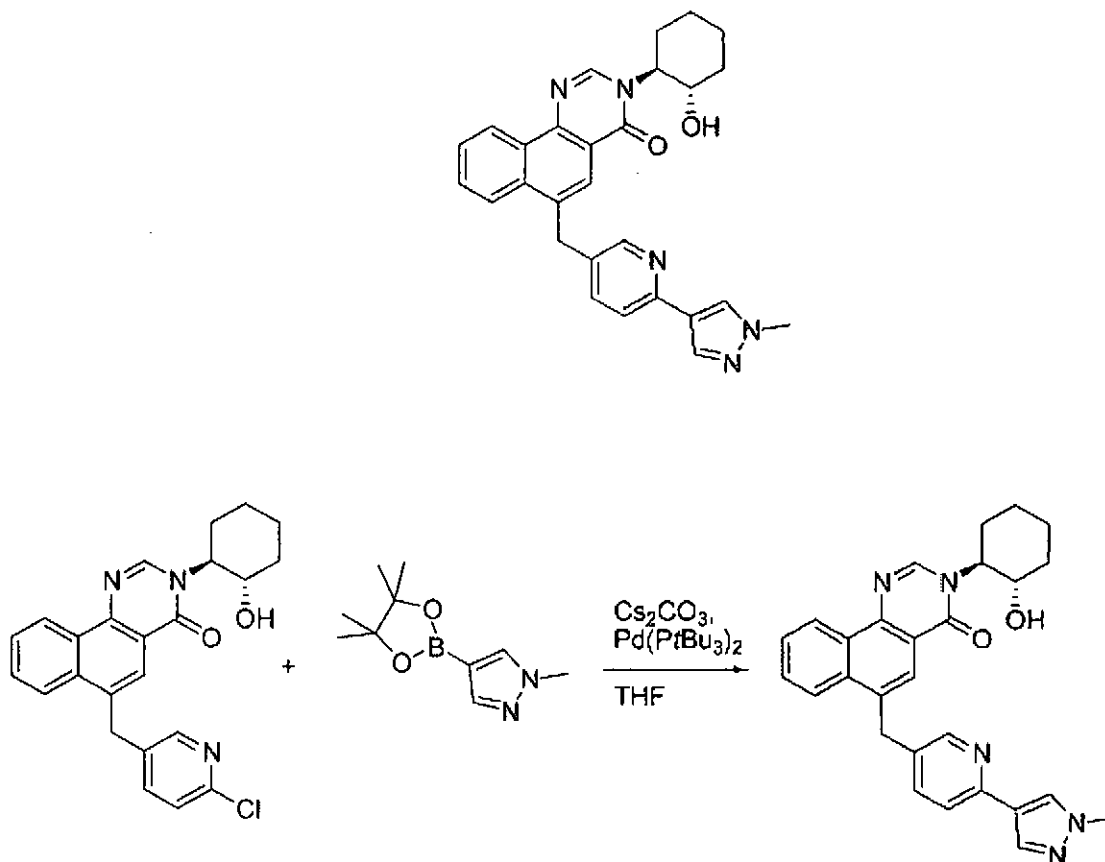
Se preparó 6- (4- metoxibenzil)benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona mediante el mismo procedimiento que se describió para 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona en el Ejemplo 1.

A una solución de 6- (4- metoxibenzil)benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.030 g, 0.095 mmol) y 3- yodopiridina (0.058 g, 0.28 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de DMSO bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó carbonato de cesio (0.19 mL, 1N acuoso, 0.19 mmol), *trans*-*N,N'*- dimetilciclohexano- 1,2- diamina (1.3 mg, 0.0095 mmol), e Yoduro de cobre(I) (1.8 mg, 0.095 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 15 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN protónica

consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 393.9 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.07 (d, $J=8.0$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.74- 7.54 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.21- 4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.20- 2.18 (m, 1H), 2.03- 1.96 (m, 1H), 1.95- 1.83 (m, 2H), 1.58- 1.39 (m, 3H), 1.29- 1.18 (m, 2H).

EJEMPLO 5

rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)piridina- 3- il- metil]benzo [h]quinazolin- 4(3H)- ona



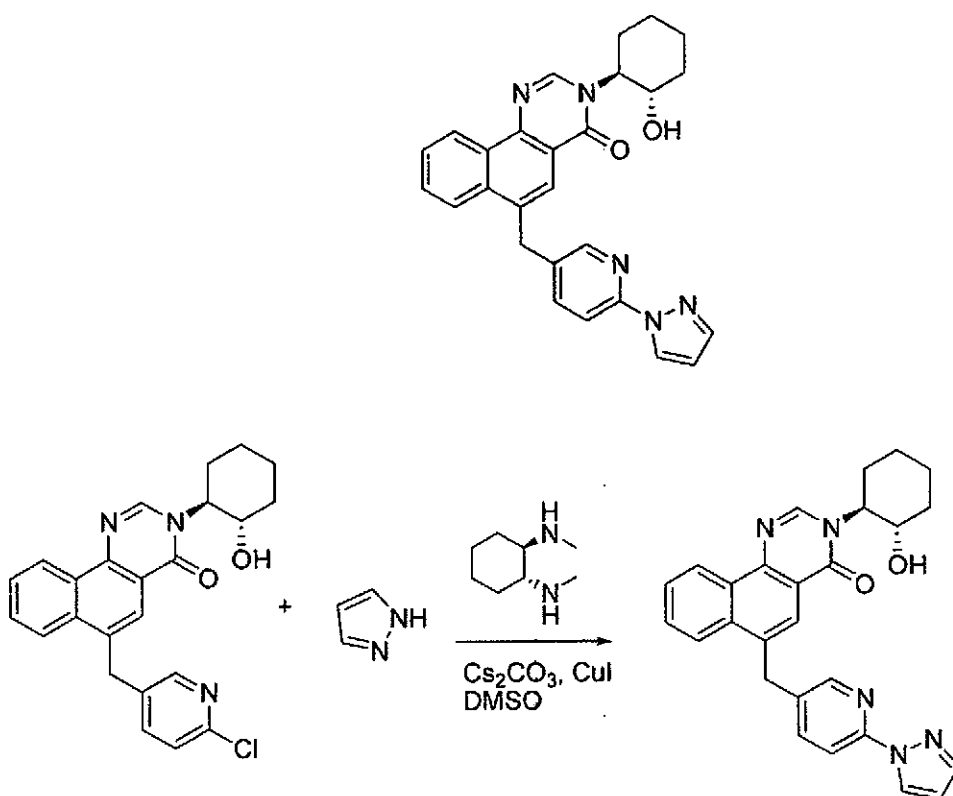
Se preparó rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexilo]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona como se describe en el Ejemplo 1.

A una solución de rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.080 g, 0.19 mmol) en 3 mL de THF bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó carbonato de cesio (0.38 mL, 1 N acuoso, 0.38 mmol), 1- metil- 4- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (0.079 g, 0.38 mmol), y

bis(tri- tert- butilfosfina)paladio (0) (10 mol%). La reacción se calentó a 100 °C durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se retiró y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 100% acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título lo cual proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 466.0 para [M+H]⁺: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.028.99 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.03- 8.00 (m, 2H), 7.82- 7.62 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 4.10- 4.04 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.08- 2.00 (m, 1H), 1.931.83 (m, 1H), 1.90- 1.72 (m, 3H), 1.38- 1.30 (m, 4H).

EJEMPLO 6

rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (1H- pirazol- 1- il)piridina- 3- il]metil}benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona

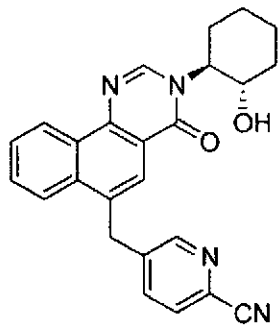


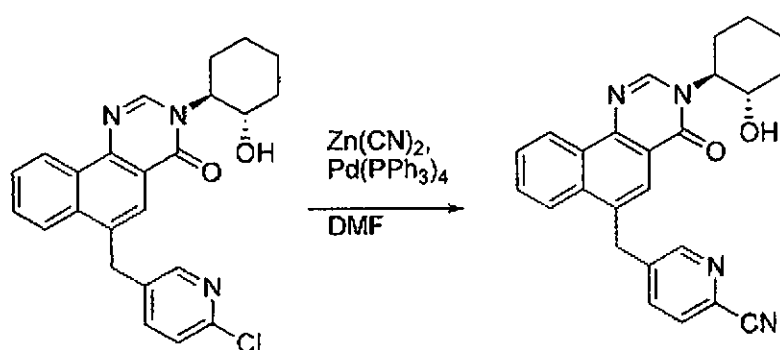
A una solución de rac-6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2-

hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.050 g, 0.12 mmol) y pirazol (0.024 g, 0.36 mmol) en 2 mL de DMSO bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó carbonato de cesio (0.24 mL, 1 N acuoso, 0.24 mmol), trans- N'- N'dimetilciclohexano- 1,2- diamina (1.7 mg, 0.012 mmol), e Yoduro de cobre(I) (2.3 mg, 0.012 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa. Las fracciones apropiadas se concentraron *al vacío*. El residuo se absorbió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 452.0 para [M+H]⁺: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01- 8.99 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32- 8.30 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.93- 7.91 (m, 1H), 7.84 (*d*, *J*- 8.2 Hz, 1H), 7.69- 7.64 (m, 3H), 7.56 (*d*, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.63 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 2.28- 2.22 (m, 1H), 2.14- 2.00 (m, 1H), 1.94- 1.84 (m, 3H), 1.60- 1.40 (m, 3H), 1.18- 1.10 (m, 1H).

EJEMPLO 7

rac- 5- ({3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 4- oxo- 3,4- dihidrobenzo[h]quinazolin- 6- il} metil)piridina- 2- carbonitrilo

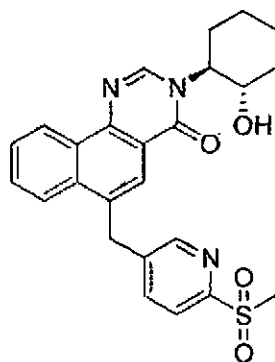


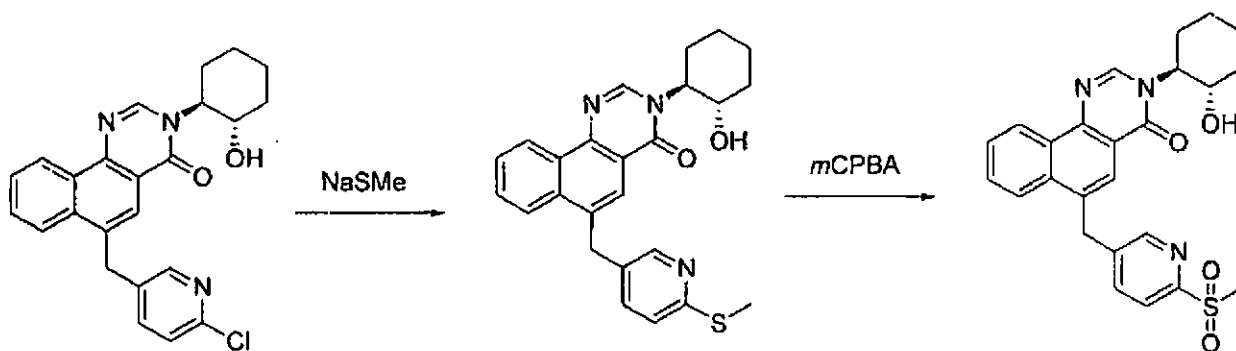


A una solución de rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.050 g, 0.12 mmol) y cianuro de zinc (0.042 g, 0.36 mmol) en 2 mL de DMF bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó bis(tri- tert- butilfosfina)paladio(O) (10 mol%). La mezcla se irradió en un reactor de microondas a 160 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 411.0 para $[M+H]^+$: ^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04- 9.02 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84- 7.80 (m, 1H), 7.76- 7.64 (m, 2H), 7.57- 7.52 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 (br s, 1H), 2.30- 2.22 (m, 1H), 2.10- 2.03 (m, 1H), 2.00- 1.83 (m, 3H), 1.59- 1.21 (m, 3H).

EJEMPLO 8

rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexilo]- 6- {[6- metilsulfonyl]piridina- 3- il}metil}benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona



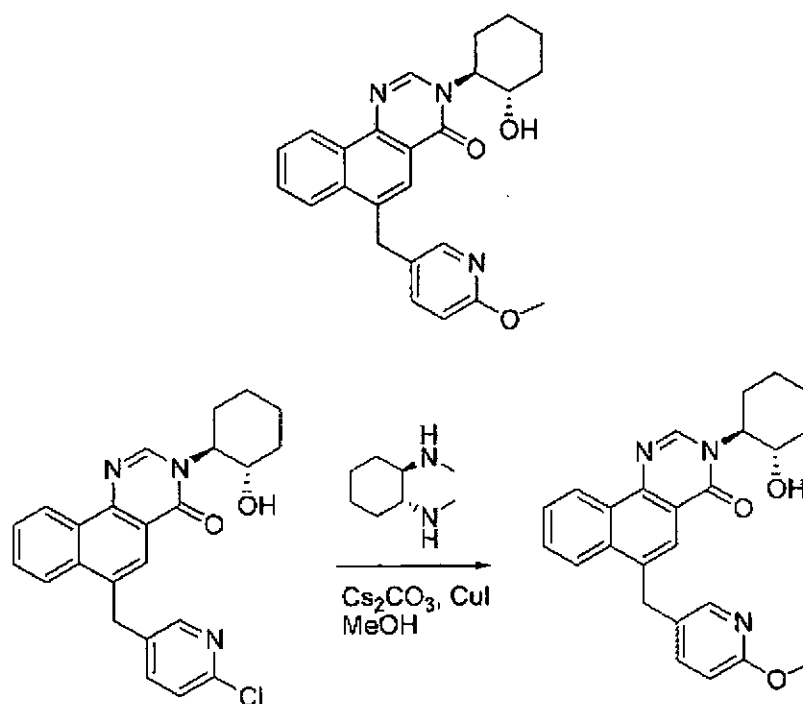


Una solución de rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0,150 g, 0.357 mmol) y tiometóxido de sodio (0.075 g, 1.1 mmol) en 2 mL de DMF se calentó a 120 °C durante 15 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0- 50% en hexanos, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 432.0 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92- 7.89 (m, 1H), 7.67- 7.63 (m, 2H), 7.26- 7.22 (m, 2H), 7.04- 7.02 (m, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50- 2.43 (m, 1H), 2.30- 2.22 (m, 1H), 2.00- 1.83 (m, 3H), 1.59- 1.43 (m, 3H).

A una solución del compuesto preparado anteriormente (0.045 g, 0.10 mmol) en 3 mL de diclorometano a 0 °C se agregó ácido 3- 3- cloroperoxibenzoico (0.045 g, 0.26 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y luego se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 20- 70% acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 463.8 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05- 9.03 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97- 7.92 (m, 2H), 7.84- 7.81 (m, 1H), 7.72- 7.66 (m, 3H), 4.65 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.30- 2.23 (m, 1H), 2.00- 1.83 (m, 3H), 1.61- 1.43 (m, 4H).

EJEMPLO 9

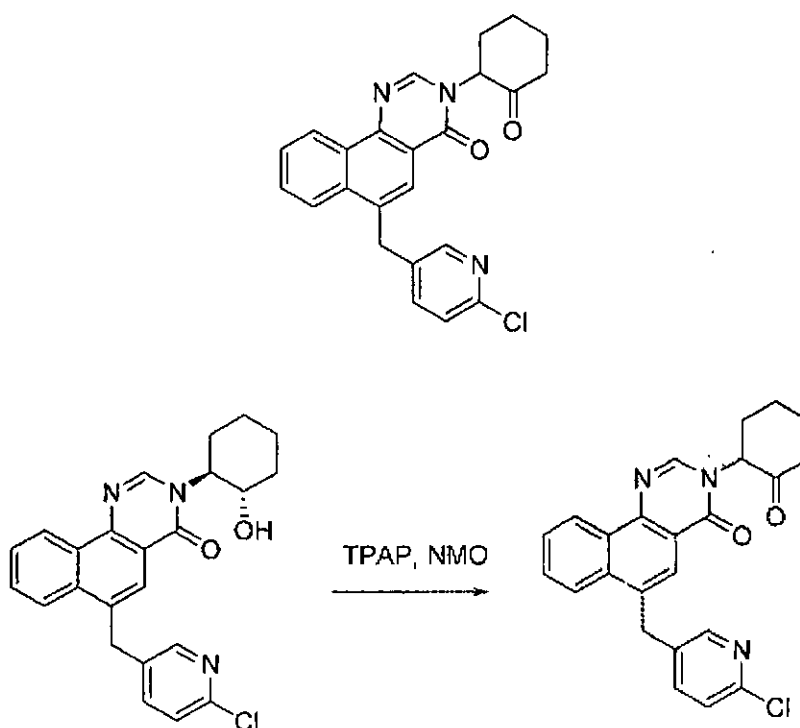
rac- 3 - [trans- 2- hidroxiciclo]- 6- [(6- metoxilopiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona



A una solución de rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidrox ciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.150 g, 0.357 mmol) en 3 mL de MeOH bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó trans- N,N'- dimetilciclohexano- 1,2- diamina (1.7 mg, 0.012 mmol), e Yoduro de cobre(I) (2.3 mg, 0.012 mmol). La mezcla se irradió en un reactor de microondas a 160 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0- 100% en hexanos, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 416.0 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03- 8.99 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02- 7.99 (m, 2H), 7.70- 7.65 (m, 2H), 7.37- 7.34 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.30- 2.23 (m, 1H), 2.18- 2.12 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.53- 1.42 (m, 3H).

EJEMPLO 10

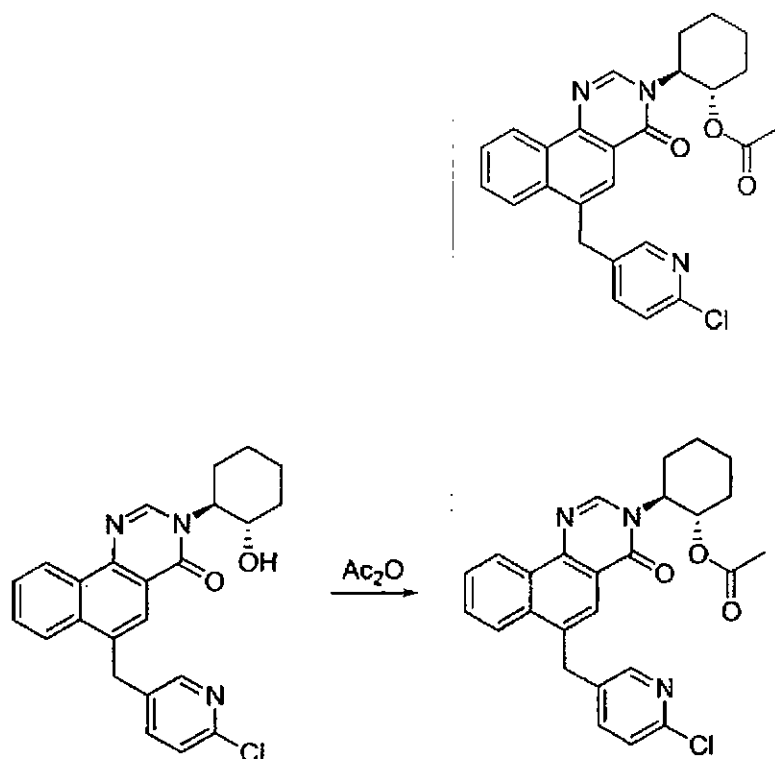
6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- (2- oxiciclohexilo)benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona



A una solución de rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.050 g, 0.12 mmol) en 3 mL de diclorometano que contiene tamices moleculares 4Å en polvo se agregó 4- óxido de 4- metilmorfolina (0.018 g, 0.16 mmol). Después de 15 min, se agregó perrutenato de tetrabutilamonio (0.013 g, 0.036 mmol) y después 30 min, la mezcla se filtró a través de un cojín Celite. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 417.9 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03- 9.00 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.967.93 (m, 1), 7.81- 7.76 (m, 2H), 7.55- 7.48 (m, 1H), 7.29- 7.26 (m, 1H), 5.78- 5.73 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.80- 2.71 (m, 1H), 2.66- 2.58 (m, 1H), 2.51- 2.47 (m, 1H), 2.30- 2.18 (m, 3H), 2.06- 1.83 (m, 2H).

EJEMPLO 11

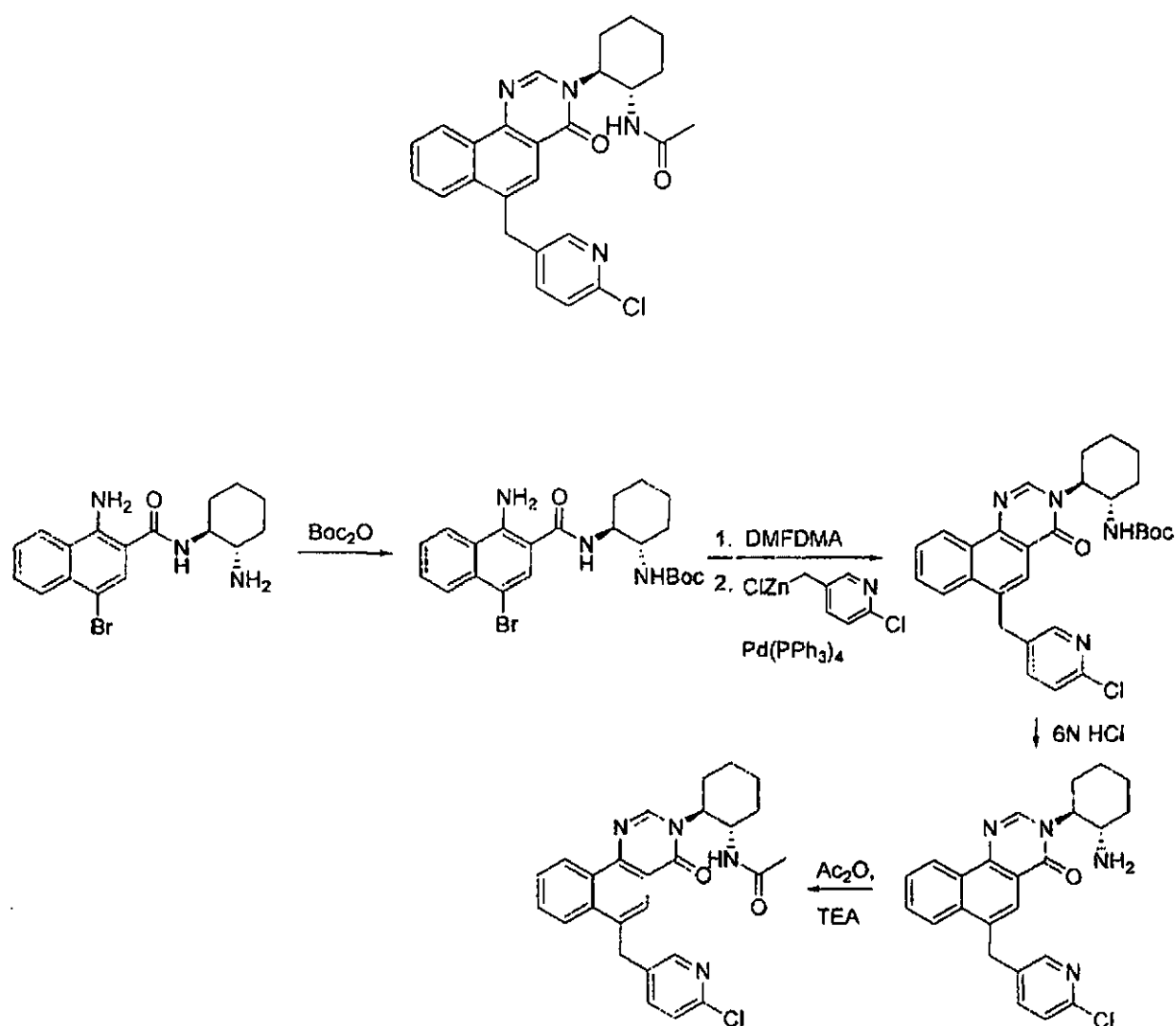
trans- 2- [6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 4- oxobenzo[h]quinazolin- 3(4H)- il]ciclohexilo *rac*- acetato



A una solución de rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.040 g, 0.095 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C se agregó anhídrido acético (0.011 mL, 0.11 mmol) y trietilamina (0.026 mL, 0.20 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después 15 h, se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES⁺) de 461.9 para [M+H]⁺.

EJEMPLO 12

N- {(1S,2S)- 2- [6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 4- oxobenzo[h]quinazolin- 3(4H)- il]ciclohexil} acetamida



Se preparó 1-amino-N-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-bromo-2-naftamida mediante el procedimiento descrito para la síntesis de 1-amino-4-bromo-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-2-naftamida en el Ejemplo 1.

A una solución de 1-amino-N-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-bromo-2-naftamida (0.460 g, 1.27 mmol) en 20 mL de diclorometano se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (0.305 g, 1.40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-20% acetato de etilo en hexanos, para proporcionar {(1S,2S)-2-[(1-amino-4-bromo-2-naftoil)amino]ciclohexil}carbamato de tert-butilo que proporcionó un ión de masa (ES^+) de 463.9 para $[\text{M}+\text{H}]^+$. El compuesto preparado anteriormente se convirtió para proporcionar {(1S,2S)-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-

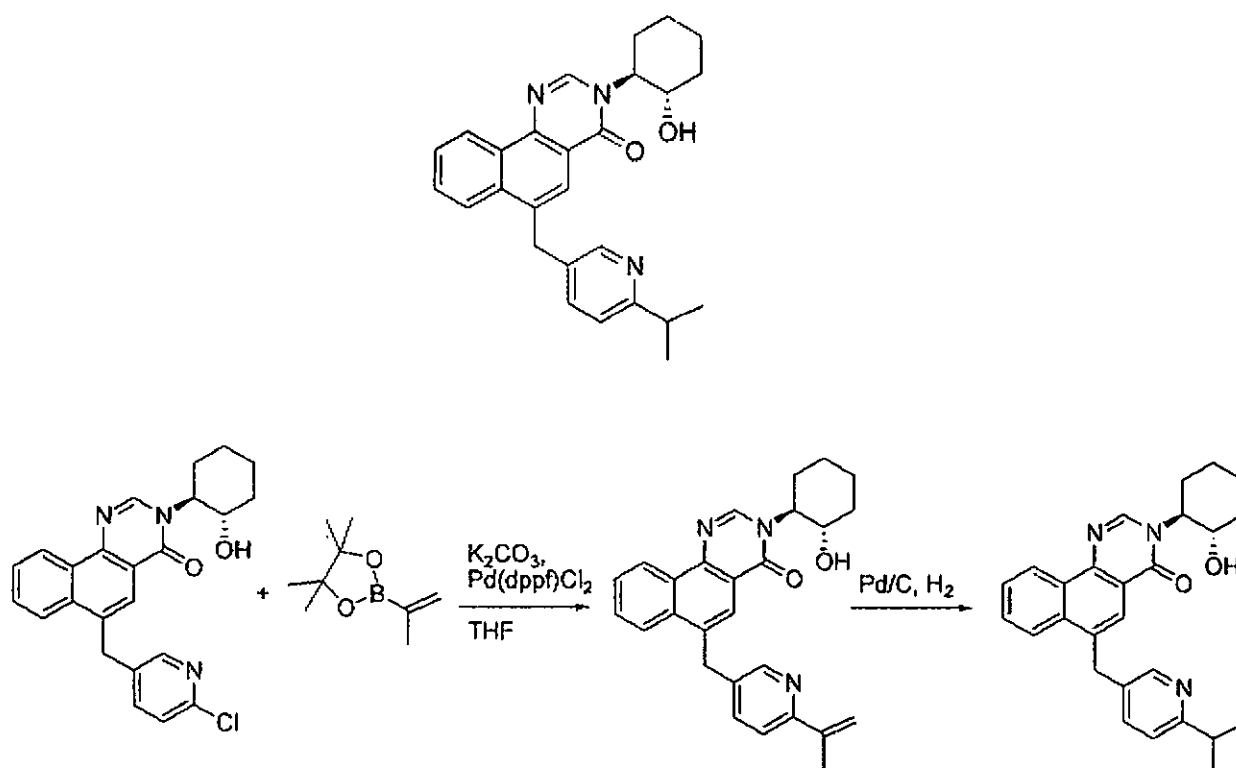
oxobenzo[h]quinazolin- 3(4H)- il]ciclohexil} carbamato de tert- butilo mediante el procedimiento descrito para la síntesis de 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [(S',2S)- 2- hidroxilciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona en el Ejemplo 2.

A una solución de {(1S,2S)- 2- [6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 4- oxobenzo[h]quinazolin- 3(4H)- il]ciclohexil} carbamato de tert- butilo (0.080 g, 0.15 mmol) en 2 mL de metanol se agregó ácido clorhídrico (0.15 mL, 6 N acuoso, 0.92 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se concentró dos veces con tolueno. El residuo se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar 3- [(1S,2S)- 2- aminociclohexil]- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 419.0 para [M+H]: ¹H RMN (400 MHz, *d*₆- DMSO) δ 9.10- 9.08 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14- 8.12 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80- 7.75 (m, 3H), 7.43- 7.36 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.31- 2.24 (m, 2H), 2.12- 1.94 (m, 4H), 1.70- 1.56 (m, 4H).

A una solución del compuesto preparado anteriormente (0.025 g, 0.055 mmol) en 2 mL de diclorometano a 0 °C se agregó trietilamina (0.023 mL, 0.16 mmol) y anhídrido acético (0.0078 mL, 0.082 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 10- 100% acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 460.9 para [M+H]: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11- 9.08 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93- 7.91 (m, 1H), 7.72- 7.68 (m, 2H), 7.41- 7.39 (m, 1H), 7.20- 7.17 (m, 1H), 5.76- 5.74 (m, 1H), 4.94- 4.88 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29- 4.24 (m, 1H), 2.28- 2.21 (m, 1H), 2.16- 2.02 (m, 1H), 2.00- 1.82 (m, 3H) 1.72 (s, 3H), 1.60- 1.41 (m, 3H).

EJEMPLO 13

3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- isopropilpiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona

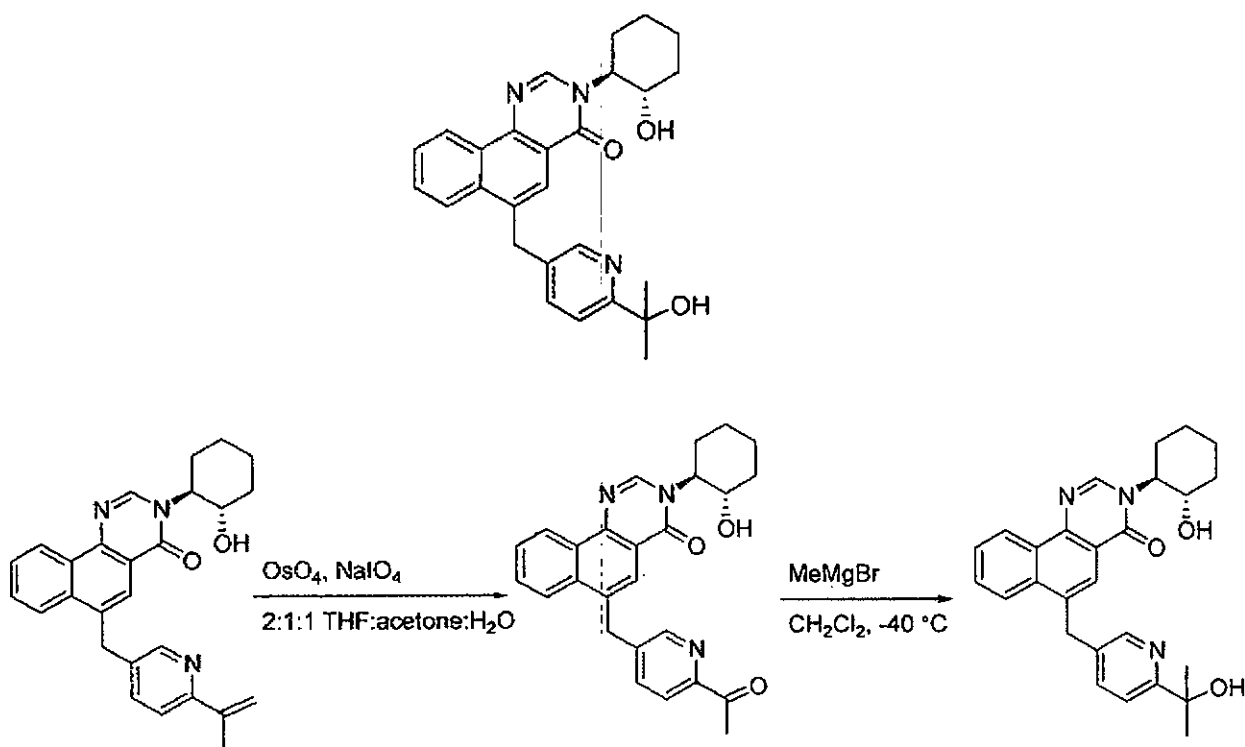


A una solución de rac- 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.250 g, 0.595 mmol) en 3 mL de THF y 0.5 mL de agua bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó carbonato de potasio (0.091 g, 0.66 mmol), pinacol éster de ácido isopropenilborónico (0.200 g, 1.19 mmol), y [1,1'- bis(difenil fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo LT con DCM (10 mol%) (0.022 g, 0.030 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se particionó y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 10- 50% acetato de etilo en hexanos, para proporcionar 3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexilo]- 6- [(6- isopropenilpiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES⁺) de 426.0 para [M+H]⁺: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05- 9.03 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00- 7.97 (m, 1H), 7.69- 7.66 (m, 2H), 7.39- 7.33 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.72- 4.60 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.05- 3.97 (m, 1H), 2.30- 2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12- 2.02 (m, 1H), 1.99- 1.92 (m, 3H), 1.58- 1.44 (m, 3H). A una solución del compuesto anterior (0.030 g, 0.71 mmol) en 3 mL de

MeOH se agregó paladio sobre carbono (10 mol%). La mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 3 h y luego se filtró a través de un cojín de Celite, el cual se lavó con MeOH. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 428.0 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04- 9.00 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, H), 8.00- 7.96 (m, 1H), 7.69- 7.65 (m, 2H), 7.35- 7.31 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.72- 4.60 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.04- 3.97 (m, 1H), 3.04- 2.95 (m, 1H), 2.26- 2.20 (m, 1H), 2.09- 2.01 (m, 1H), 1.99- 1.83 (m, 3H), 1.63- 1.41 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

EJEMPLO 14

3 - [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (1- hidrox- 1- metiletil)piridin- 3- il]metil}benzo [h]quinazolin- 4(3H)- ona



3 - [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- isopropenilpiridin- 3- il)metilbenzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona se preparó como se describe en el Ejemplo 13.

A una solución de 3 - [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- isopropenilpiridin- 3- il)metilbenzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona en 4 mL de solución de THF:acetona:agua (2:1:1) se agregó peryodato sódico (0.075 g, 0.353 mmol), y tetróxido de sodio (4 % por peso en agua, 3

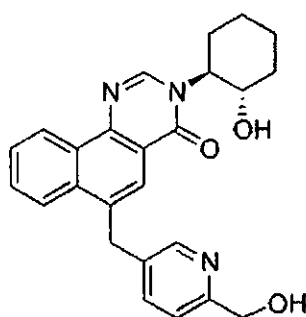
af

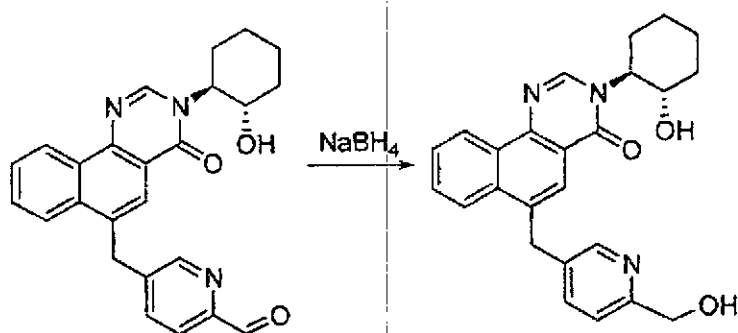
gotas desde una pipeta de 9") y después de 4h se agregó tetróxido de sodio adicional (4 % por peso en agua, 3 gotas desde una pipeta de 9"). Después de 3h más, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con tiosulfato sódico acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 10- 50% en hexanos, para proporcionar 6- [(6- acetilpiridin- 3- il)metil]- 3- [(1S,2S)- 2- hidrox ciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona que proporcionó el espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 428.0 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04- 9.02 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97- 7.87 (m, 2H), 7.71- 64 (m, 2H), 7.57- 7.52 (m, 1H), 4.71- 4.60 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.06- 4.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.28- 2.23 (m, 1H), 2.20- 2.17 (m, 1H), 2.00- 1.85 (m, 3H), 1.60- 1.42 (m, 3H).

A una solución del compuesto preparado anteriormente (0.010 g, 0.023 mmol) en 2 mL de diclorometano a - 40 °C se agregó bromuro de metilmagnesio (0.016 mL, 3.0 M solución de éter dietílico, 0.047 mmol). Después de 1h - 40 °C, la mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso saturado, se concentró *al vacío*, y se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó el espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 444.1 para $[M+H]^+$: ^3H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12- 9.10 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43- 3.41 (m, 1H), 8.12- 8.00 (m, 3H), 7.81- 7.73 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.21- 4.10 (m, 1H), 2.22- 2.17 (m, 1H), 2.04- 1.97 (m, 1H), 1.96- 1.81 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.56- 1.43 (m, 3H).

EJEMPLO 15

rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (hidroximetil)piridina- 3- il]metil}benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona



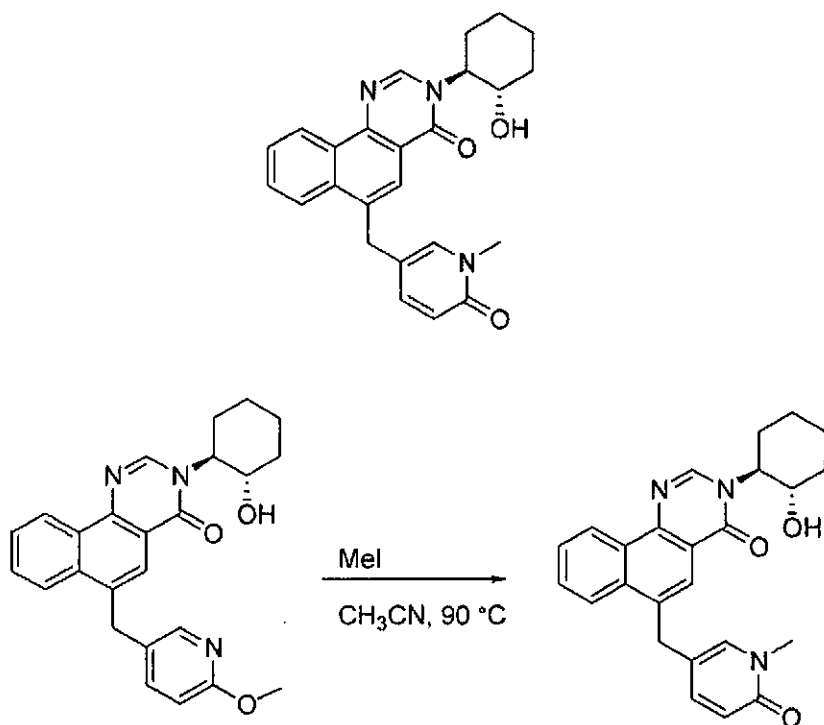


Rac- 5- ({3- [trans- 2- hidroxiciclohexil] - 4- oxo- 3,4- dihidrobenzo[h]quinazolin- 6- il}metil)piridina- 2- carbaldehído se preparó mediante el mismo procedimiento que se describió para la síntesis de 6- [(6- acetilpiridin- 3- il)metil]- 3- [(1*S*,2*S*)- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3*H*)- ona en el Ejemplo 14.

A una solución de *rac*- 5- ({3- [trans- 2- hidroxiciclohexil] - 4- oxo- 3,4- dihidrobenzo[h]quinazolin- 6- il}metil)piridina- 2- carbaldehído (0.070 g, 0.17 mmol) en 3 mL de MeOH se agregó borohidruro sódico (0.0096 g, 0.25 mmol). Después de 1 h, la mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso saturado, se concentró *al vacío*, y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES⁺) de 416.0 para [M+H]⁺: ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06- 9.04 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.027.95 (m, 1H), 7.70- 7.67 (m, 1H), 7.46- 7.43 (m, 1H), 7.12- 7.10 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.69- 4.61 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04- 4.00 (m, 1H), 2.28- 2.18 (m, 1H), 1.94- 1.88 (m, 1H), 1.72- 1.40 (m, 6H).

EJEMPLO 16

rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3*H*)- ona

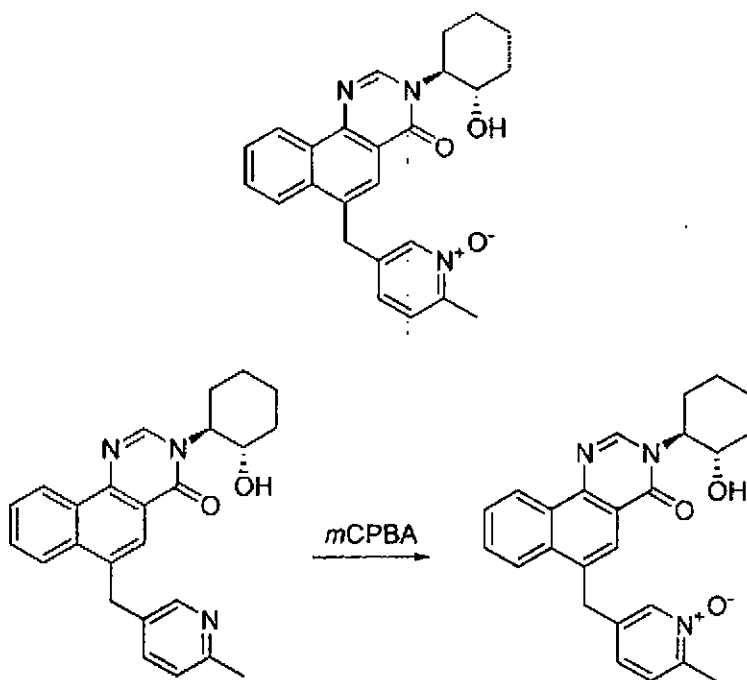


Se preparó *rac*- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metoxilopiridin- 3- il)metil]benzo [h]quinazolin- 4(3H)- ona como se describe en el Ejemplo 9.

A una solución de *rac*- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metoxilopiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.025 g, 0.060 mmol) en 1 mL de acetonitrilo en un tubo con tapa rosca se agregó yodometano (0.031 g, 0.22 mmol). El recipiente se selló y se calentó a 90 °C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 416.1 para [M+H]: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07- 9.05 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94- 7.92 (m, 1H), 7.75- 7.72 (m, 2H), 7.45 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (d, *J*= 9.3 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.284.88 (m, 5H), 1.59- 1.44 (m, 3H).

EJEMPLO 17

3- [(1S, 2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metil- 1- oxidopiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona

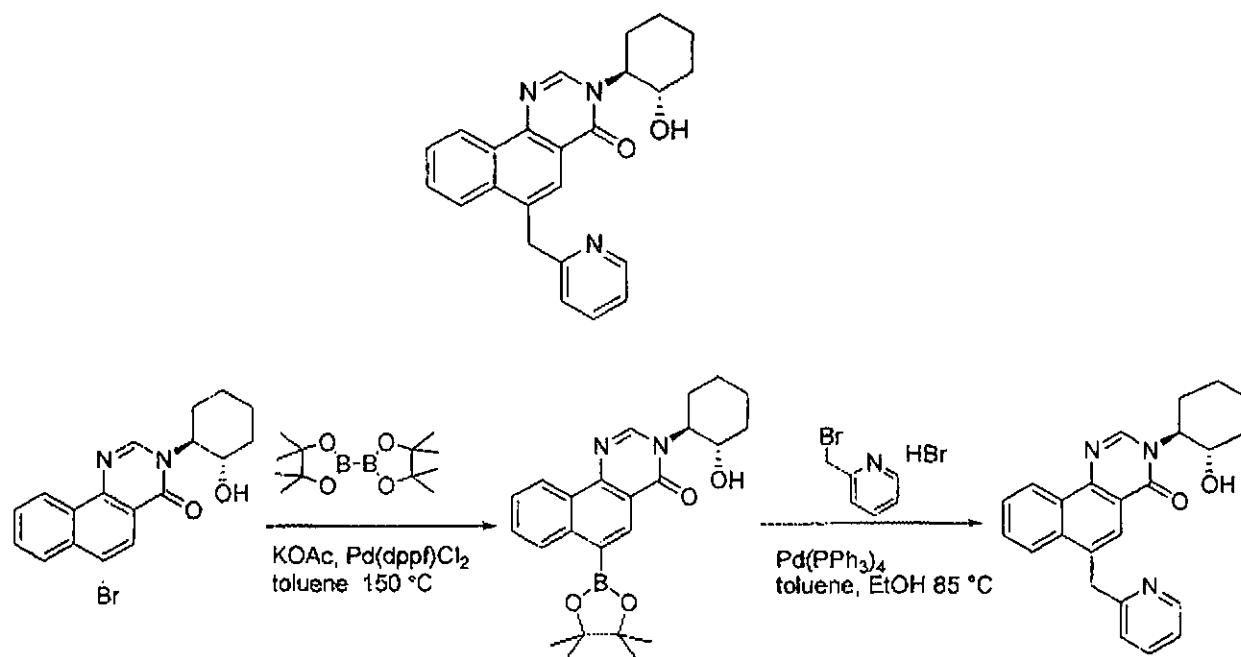


Se preparó 3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona como se describe en Ejemplo 2.

A una suspensión de hidrocloreuro de 3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona (0.050 g, 0.12 mmol) en 0.6 mL de diclorometano se agregó trietilamina (0.012 g, 0.12 mmol). Al diluirse la suspensión, se agregó ácido 3- 3- cloroperoxibenzoico (0.031 g, 0.13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó via cromatografía de gel de sílice, eluyendo con metanol 0- 10% en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 416.1967 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99- 8.96 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79- 7.76 (m, 1H), 7.65- 7.59 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 2.50- 2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26- 2.21 (m, 1H), 2.06- 1.98 (m, 1H), 1.98- 1.82 (m, 3H), 1.58- 1.40 (m, 3H).

EJEMPLO 18

3 - [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexilo]- 6- (piridin- 2- ilmetil)benzo [h] quinazolin- 4(3H)- ona



Se preparó 6-bromo-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona como se describe en el Ejemplo 2.

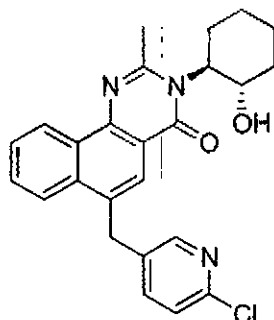
A una solución de 6-bromo-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0.300 g, 0.804 mmol) en 6.5 mL de tolueno se agregó bis(pinacolato)diboro (0.225 g, 0.884 mmol), acetato de potasio (0.158 g, 1.61 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II); complejo 1:1 con DCM (0.029 g, 0.040 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 90 min, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0- 50% en hexanos, para proporcionar 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que proporcionó un ión de masa (ES+) de 421.0 para $[M+H]^+$.

A una solución del compuesto preparado anteriormente (0.080 g, 0.190 mmol) en 1 mL de tolueno y 0.8 mL de etanol se agregó hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (0.048 g, 0.19 mmol), carbonato de sodio (0.76 mL, 2 M acuoso, 1.5 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(O) (0.143 g, 0.124 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con sulfato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre

sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 386.0 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06- 9.04 (m, 1H), 8.92 (d, $J= 5.1$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99- 7.89 (m, 2H), 7.74- 7.69 (m, 2H), 7.62- 7.58 (m, 1H), 7.26- 7.24 (m, 1H), 5.02- 4.91 (m, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 2.33- 2.24 (m, 1H), 2.10- 2.00 (m, 1H), 2.00- 1.86 (m, 3H), 1.601.43 (m, 3H).

EJEMPLO 19

6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexilo]- 2- metilbenzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona



Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 para la preparación de 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona, sustituyendo *N, N*- dimetilacetamida dimetilacetal por *N,N*- dimetilformamida dimetilacetal, se obtuvo el compuesto del título el cual proporcionó los un espectro de RMN protónica consistente con la teoría y un ión de masa (ES+) de 433.9 para $[M+H]^+$: ^1H RMN (400 MHz, d_6 - DMSO) δ 9.05- 9.03 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, $J= 7.7$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75- 7.63 (m, 3H), 7.34 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H), 4.80- 4.74 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.15- 4.09 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.81- 2.70 (m, 1H), 2.19- 2.12 (m, 1H), 1.901.80 (m, 3H), 1.53- 1.35 (m, 3H).

Los siguientes compuestos de la fórmula (III) anterior, en donde R es hidrógeno, se ilustran en la Tabla 1 a continuación. Los compuestos de la tabla 1 se prepararon según los procedimientos generales proporcionados en Ejemplos 1- 20. Los materiales de inicio son comercialmente disponibles o pueden prepararse a partir de reactivos comercialmente disponibles utilizando reacciones convencionales bien conocidas en el estado de la técnica.

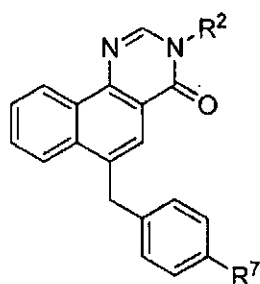
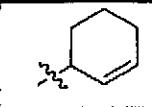
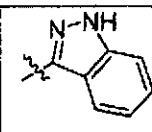
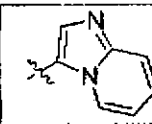
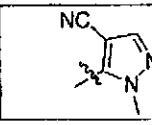
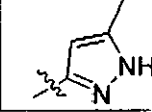
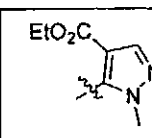
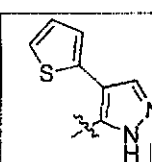
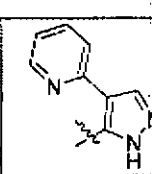
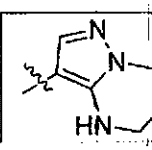
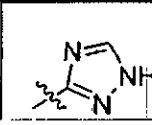
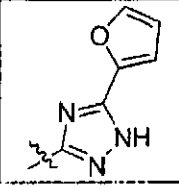
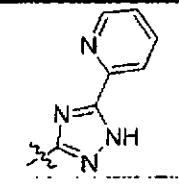
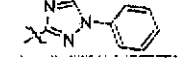
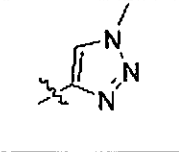
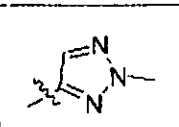
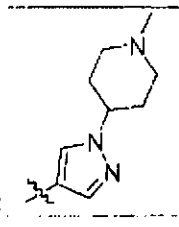
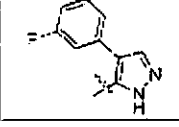
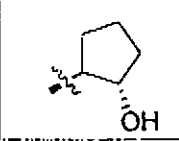
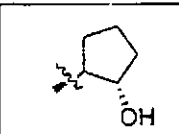
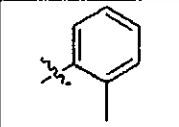


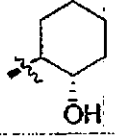
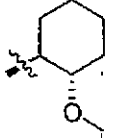
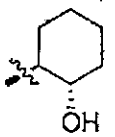
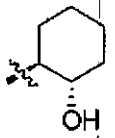
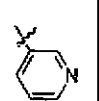
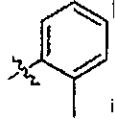
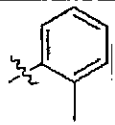
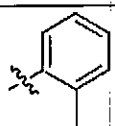
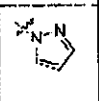
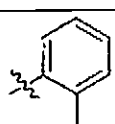
Tabla 1 – Los compuestos de ejemplos de la Figura (III), en donde R3 es hidrógeno

Ejemplo No.	Estereoespecificidad	R ²	R ⁷	MS	Método
20	-		OMe	411.1527	Ejemplo 1
21	-	H	OMe	317.0	Ejemplo 1
22	-	Alilo	OMe	357.0	Ejemplo 1
23	-	Me	OMe	331.0	Ejemplo 1
24	-	Ph	OMe	392.9	Ejemplo 4
25	racémica		OMe	414.9	Ejemplo 1
26	-	3- piridilo	OMe	393.9	Ejemplo 4
27	-	4- piridilo	OMe	393.9	Ejemplo 4
28	-		OMe	407.0	Ejemplo 1
	-		OMe	373.0	Ejemplo 1
30	-	CH ₂ CH ₂ CN	OMe	369.94	Ejemplo 1
31	-		OMe	400.94	Ejemplo 1
32	-	CH ₂ CH ₂ OH	OMe	360.99	Ejemplo 1

33	racémica		OMe	397.0	Ejemplo 1
	-		OMe	433.1659	Ejemplo 1
35	-		OMe	433.1659	Ejemplo 3
36	-		OMe	383.1498	Ejemplo 3
37	-		OMe		Ejemplo 3
38	-		OMe	397.1653	Ejemplo 3
39	-		OMe	469.1859	Ejemplo 3
40	-		OMe	465.1376	Ejemplo 3
41	-		OMe	460.1755	Ejemplo 3
42	-		OMe	438.1925	Ejemplo 3
43	-		OMe	384.1456	Ejemplo 3

88

44	-		OMe	450.1563	Ejemplo 3
45	-		OMe	461.1723	Ejemplo 3
46	-		OMe	460.1762	Ejemplo 3
47	-		OMe	398.1608	Ejemplo 3
48	-		OMe	398.1605	Ejemplo 3
49	-		OMe	480.2408	Ejemplo 3
50	-		OMe	477.1723	Ejemplo 3
51	racémica		OMe	401.0	Ejemplo 1
52	racémica		Cl	404,9	Ejemplo 1
53	-		Cl	410.9	Ejemplo 1

54	Racémica		Cl	418.9	Ejemplo 1
55	Racémica		Cl	432.9	Ejemplo 1
56	Racémica			464.9	Ejemplo 5
57	Racémica			461.9	Ejemplo 5
58		PMB	OMe	437.0	Ejemplo 1
59	-		Ph	452.9	Ejemplo 5
60				457.0	Ejemplo 5
61	-			442.9	Ejemplo 6
62	-		H	377.0	Ejemplo 5

Los siguientes compuestos de la Figura (I) anterior, en la que R^3 es hidrógeno y X, E Y Z son CH, se representan más adelante en la Tabla 2. Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Ejemplos 1- 19. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de reactivos disponibles en el mercado usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.

qa

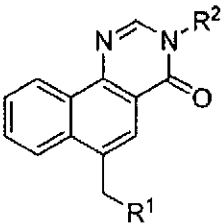


Tabla 2 – Compuestos de ejemplo de la Figura (I), en la que R³ es hidrógeno

Ejemplo	Estereoespecificidad	R ²	R ¹	MS	Método
63	-	H		336.97	Ejemplo 1
64	Racémica			434.96	Ejemplo 1
65	(ES, 2S)			386.1	Ejemplo 18
66	(1S,2S)			386.0	Ejemplo 18

Los siguientes compuestos de la Figura (II) anterior, en la que X3 es hidrógeno, se representan más adelante en la Tabla 3. Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Ejemplos 1- 19. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de reactivos disponibles en el mercado usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.

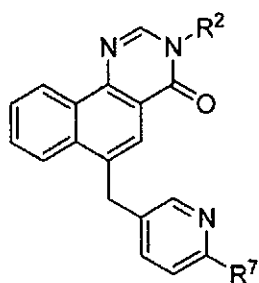
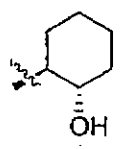
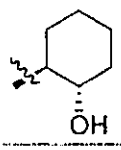
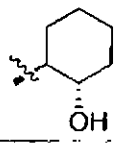
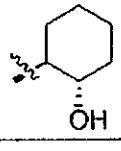
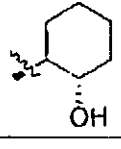
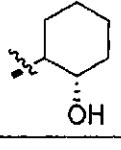
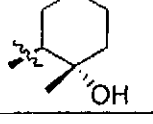
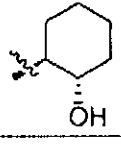
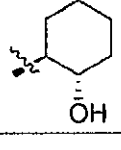
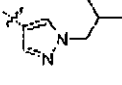
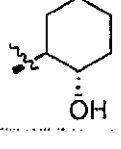
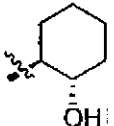
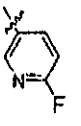
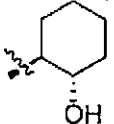
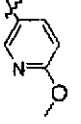
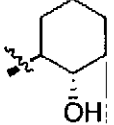
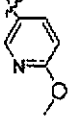
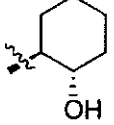
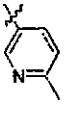
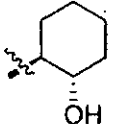
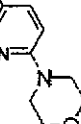
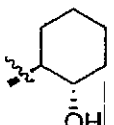
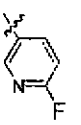
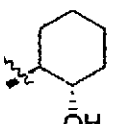
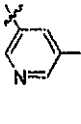
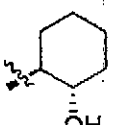
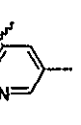
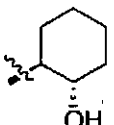
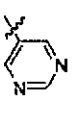


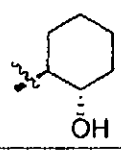
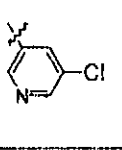
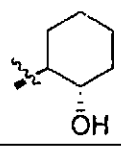
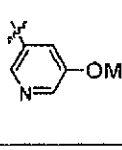
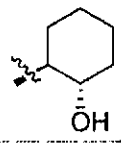
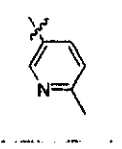
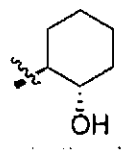
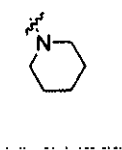
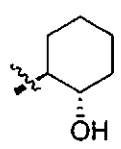
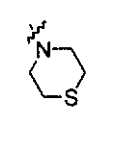
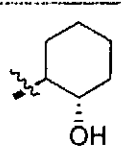
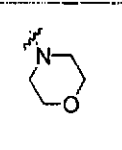
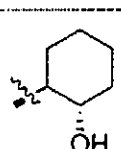
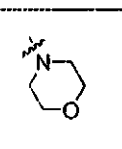
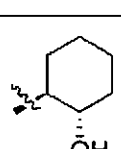
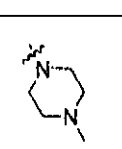
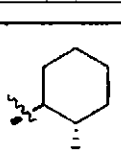
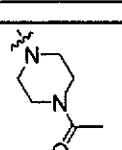
Tabla 3 – Compuestos de ejemplo de la Figura (II), en donde R³ es Hidrógeno

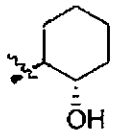
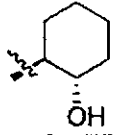
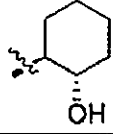
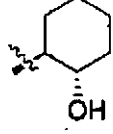
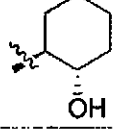
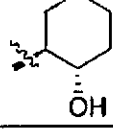
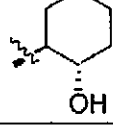
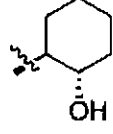
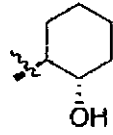
Ejemplo	Estereoespecificidad	R ²		HRMS	Método
67	Racémica			465.9	Ejemplo 5
68	(1S,2S)			466.0	Ejemplo 5
69	Racémica			462.9	Ejemplo 5
70	Racémica		Cl	419.9	Ejemplo 1
71	(ES, 2S)		Cl	420.149 6	Ejemplo 2
72	racémica		Cl	420.0	Ejemplo 2
73	(ES, 2S)		Cl	434.162 4	Ejemplo 2

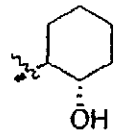
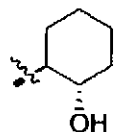
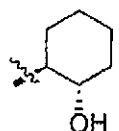
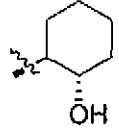
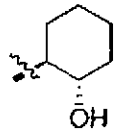
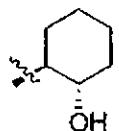
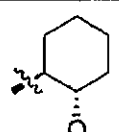
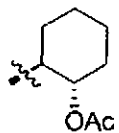
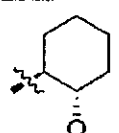
74	racémica			451.9	Ejemplo 6
75	(ES, 2S)			452.0	Ejemplo 6
76	racémica			451.9	Ejemplo 6
77	racémica		NMe ₂	429.0	Ejemplo 8
78	racémica		Me	400.0	Ejemplo 7
79	(ES, 2S)		Me	400.0	Ejemplo 7
80			Me	414.217 4	Ejemplo 7
81	racémica		CN	411.0	Ejemplo 7
82	racémica			508.0	Ejemplo 5
83	racémica			451.9	Ejemplo 5

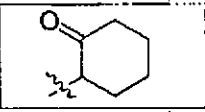
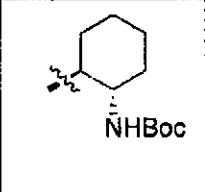
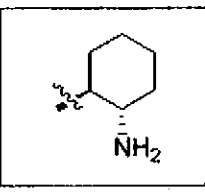
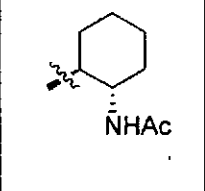
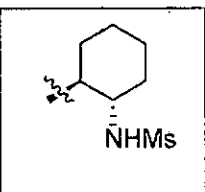
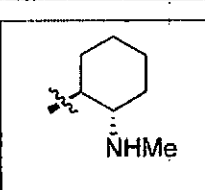
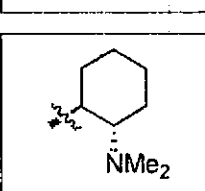
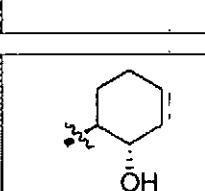
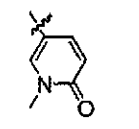
84	racémica			480.9	Ejemplo 5
85	racémica			492.9	Ejemplo 5
86				493.0	Ejemplo 5
87	racémica			476.9	Ejemplo 5
88	racémica			548.0	Ejemplo 5
89	(ES, 2S)			481.0	Ejemplo 5
90	(1S, 2S)			481.0	Ejemplo 5
91	(1S, 2S)			477.0	Ejemplo 5
92	(1S, 2S)			464.0	Ejemplo 5

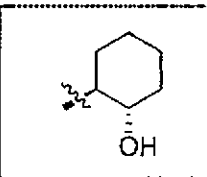
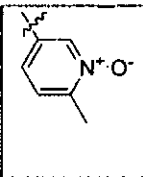
10

93	(1S, 2S)			497.0	Ejemplo 5
94	(ES, 2S)			493.0	Ejemplo 5
95	(1S, 2S)			477.0	Ejemplo 5
96	racémica			469.0	Ejemplo 8
97	racémica			486.9	Ejemplo 8
98	racémica			471.0	Ejemplo 8
99	(1S, 2S)			471.0	Ejemplo 8
100	racémica			484.0	Ejemplo 8
101	racémica			512.0	Ejemplo 8

102	racémica		SMe	431.9	Ejemplo 8
103	(1S, 2S)		SMe	432.0	Ejemplo 8
104	racémica		SO ₂ Me	463.9	Ejemplo 8
105	racémica		vinil	412.0	Ejemplo 13
106	racémica		Et	414.0	Ejemplo 13
107	(1S,2S)		Et	414.0	Ejemplo 13
108	(1S,2S)		CH ₂ OH	416.0	Ejemplo 15
109	(1S, 2S)			426.0	Ejemplo 13
110	(1S, 2S)			428.0	Ejemplo 13

111	(1S, 2S)			428.0	Ejemplo 14
112	(1S, 2S)		 OH	444.1	Ejemplo 14
113	racémica		CHO	414.0	Ejemplo 14
114	racémica		OMe	415.9	Ejemplo 9
115	(ES, 2S)		OMe	416.0	Ejemplo 9
116	racémica		H	386.0	Ejemplo 1
117	racémica		Cl	433.9	Ejemplo 11
118	racémica		Cl	461.9	Ejemplo 11
119	(1S, 2S)		Me	442.212 8	Ejemplo 11

120	racémica		Cl	417.9	Ejemplo 10
121	(1S, 2S)		Cl	519.0	Ejemplo 12
122	(1S, 2S)		Cl	419.0	Ejemplo 12
123	(1S, 2S)		Cl	460.9	Ejemplo 12
124	(1S, 2S)		Cl	496.9	Ejemplo 12
125	(1S, 2S)		Cl	433.0	Ejemplo 12
126	(1S,2S)		Cl	447.0	Ejemplo
127	racémica			416.0	Ejemplo 16

128	(1S, 2S)			416.196 7	Ejemplo 17
-----	----------	---	--	--------------	------------

Los siguientes compuestos de la Figura (I) anterior, en la que X e Y son CH, se representan más adelante en la Tabla 4. Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Ejemplos 1- 19. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de reactivos disponibles en el mercado usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.

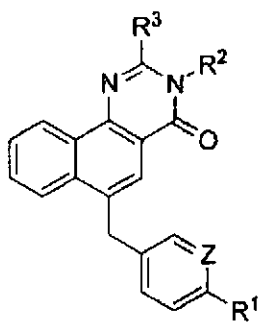


Tabla 4 – Compuestos de Ejemplo de la Figura (I), en la que X e Y son CH

Ejemplo	Estereoespecificidad	R ²	R ¹	R ³	z	HRMS	Método
129	-		OMe	SMe	CH	457.4	Ejemplo 16
130	(1S,2S)	OH	Cl	Me	N	433.9	Ejemplo 19

La utilidad de los compuestos como moduladores alostéricos positivos del receptor M1 puede demostrarse mediante la metodología conocida en la técnica, incluyendo el ensayo que se describe a continuación. El ensayo se concibe para seleccionar compuestos que poseen actividad moduladora en el receptor muscarínico de acetilcolina M1 u otros receptores muscarínicos expresados en células CHOnfat midiendo el calcio intracelular con un Sistema Lector de Placas mediante Formación de Imágenes Fluorimétricas FLIPR³⁸⁴. El ensayo estudia el efecto de una o

varias concentraciones de compuestos de ensayo en niveles de Ca^{2+} basales o estimulados con acetilcolina usando FLIPR.

Los compuestos se preparan y se someten a un periodo de preincubación de 4 min. Después, a cada pocillo se le añade una concentración individual de CE_{20} de acetilcolina (3 nM final). Se mide el nivel de Ca^{2+} intracelular de cada muestra y se compara con un control de acetilcolina para determinar cualquier actividad moduladora.

Células: las células CHOnfat/hM1, hM2, hM3 o hM4 se ponen en placas 24 h antes del ensayo a una densidad de 18.000 células/pocillo (100 μl) en una placa de 384 pocillos. Medio de Crecimiento de CHOnfat/hM1 y CHOnfat/hM3: se añaden DMEM al 90% (Hi Glucosa); HI FBS al 10%; L- glutamina 2 mM; NEAA 0,1 mM; Pen- Strep; y 1 mg/ml de Geneticina. Para las células M2Gqi5CHOnfat y M4Gqi5CHOnfat se añaden 600 $\mu\text{g/ml}$ de higromicina.

Equipo: se usan una placa de 384 pocillos, placa de adición de 120 μl ; Incubador Whatman Uniplate de 2 ml de 96 pocillos, 37°C, CO_2 al 5%; Lavador de Placas Skatron EMBLA- 384; Sistema de Pipeteo Multimek; Sistema Genesis Freedom 200; Sistema Mosquito; Sistema de Pipeteo Temo Nanolitre; y Sistema Lector de Placas mediante Formación de Imágenes Fluorométricas FLIPR³⁸⁴.

Tampones. Tampón de Ensayo: Solución Salina Balanceada de Hanks, con Hepes 20 mM, Probenecid 2,5 mM (Sigma P- 8761) disuelto en primer lugar en NaOH 1 N. Albúmina Sérica Bovina al 1% (Sigma A- 9647). Tampón de Carga cob Colorante: Tampón de Ensayo más Suero Fetal Bovino al 1% y una mezcla de Fluo- 4AM/Ácido Plurónico. Reserva de éster Fluo- 4AM 2 mM en DMSO (Sondas Moleculares F- 14202) La concentración de 2 μM en tampón para una concentración final de 1 μM en Ensayo. Reserva de una Solución de Ácido Plutónico al 20%, con una concentración del 0,04% en Tampón, al 0,02% en Ensayo.

Se mezclan 65 μl de Fluo- 4AM 2 mM con 130 μl de Ácido Plurónico al 20%. La solución resultante y 650 μl de FBS se añaden al tampón de ensayo para alcanzar un volumen total de 65 ml. Controles Positivos: 4- Br- A23187: 10 mM en DMSO; concentración final 10 μM . Acetilcolina: 10 mM en agua, solución madre de trabajo a 20 μM y 30 μM en tampón de ensayo, concentración final de 10 μM . Esto se usa para comprobar la estimulación máxima de las células CHOK1/hM1. Se añaden 20 μM (2 x) de acetilcolina a la parte de preincubación del ensayo, y la solución madre de 30 μM (3 x) se añade a la segunda parte. (CE_{20})Acetilcolina: 10 mM en agua, solución madre de trabajo de 9 nM (3 x), y la concentración final del ensayo es de 3

104

nM. Esto se usa después de la preincubación con los compuestos de ensayo. La adición de la CE₂₀ Acetilcolina a cada pocillo con un compuesto de ensayo determinará cualquier actividad moduladora. 24 pocillos contienen Acetilcolina 3 nM sola como control.

Determinación de la Actividad de los Supuestos Compuestos Putativos:

Placa de Selección: Los compuestos se valoraron en placas de 96 pocillos (columnas 2-11), DMSO al 100%, comenzando a una concentración de 15 mM (150 x de concentración de solución madre), y diluciones en serie de 3 veces usando el Sistema Genesis Freedom200. Se combinan 4 placas de 96 pocillos en una placa de 384 pocillos usando un Sistema de Pipeteado Mosquito Nanolitre por transferencia de 1 µl de compuestos diluidos en serie a cada pocillo, y se añadió acetilcolina 1 mM (100 x concentración de solución madre) como control. Usando Temo, a cada pocillo se le añaden 49 µl de tampón de ensayo de la placa de 384 pocillos justo antes del ensayo.

En una Uniplate Whatman de 2 ml y de 96 pocillos, se pipetea Acetilcolina 9 nM (3 x) en pocillos correspondientes a los compuestos de exploración, y en pocillos de control. A los pocillos de control se les añade control de acetilcolina 30 µM (3 x) y la placa agonista 3 x se transfiere a una placa de 384 pocillos.

Las células se lavan tres veces con 100 µl de tampón, dejando 30 µl de tampón en cada pocillo. Usando Multimek, a cada pocillo se le añaden 30 µl de Tampón de Carga con Colorante y se incuban a 37°C, CO₂ al 5% durante 1 hora.

Después de 60 min, las células se lavan tres veces con 100 µl de tampón, dejando 30 µl de tampón en cada pocillo. La placa celular, la placa de exploración y las placas de adición de agonistas se colocan sobre la plataforma en el FLIPR y la puerta se cierra. Se realiza un ensayo de señal para comprobar la señal de fluorescencia de fondo y la señal de fluorescencia basal. La intensidad del láser se ajusta si es necesario.

Se proporcionan 4 min de preincubación con los compuestos de ensayo para determinar cualquier actividad agonista en el receptor M1 por comparación con el control de acetilcolina 1 mM. Después de la preincubación, se añade el valor de CE₂₀ de acetilcolina (3 nM final) para determinar cualquier actividad moduladora.

Puede encontrarse una descripción adicional del ensayo de FLIPR muscarínico en la solicitud de patente Internacional WO2004/073639.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad en ensayo mencionado, generalmente con un PI (punto de inflexión) de 10 μ M (10.000 nM) o menor. El punto de inflexión se calcula a partir de los valores de FLIPR, y es una medición de actividad. Un resultado de este tipo es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos a usar como moduladores alostéricos del M1.

Los valores de PI del ensayo que se ha mencionado para los compuestos de ejemplo representativos del invento (como se describe en este documento) se proporcionan a continuación en la siguiente Tabla A:

Ejemplo	Valor de PI (nM)
1	51
2	21
3	1800
	3500
5	8
6	31
7	74
8	93
9	73
10	1300
11	3600
12	>10000
13	21
14	46
15	24
16	84
17	63
18	228

19	1428
----	------

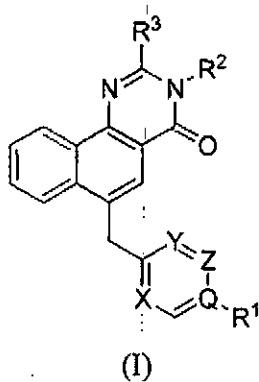
Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de todo el texto:

Me = metilo; Et = etilo; *t*-Bu: = *terc*-butilo; Ar: = arilo; Ph = fenilo; Bn = bencilo; DCE = dicloroetileno; HMDS = hexametildisilazano; DMF:= dimetilformamida; DMFDMA = *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal; THF = tetrahidrofurano; BOP:= hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris (dimetilamino) fosfonio; Boc = *terc*-butiloxicarbonilo; TEA = trietilamina; TPAP = perrutenato de tetra- *n*-propil amonio; NMO = *N*-óxido de *N*-metil morfolina; ClZn = Clorozinc; dppf = difenilfosforousferrocenilo; PMB = *p*-metoxibencilo; Ms = mesilo; Ac = acetilo; DMSO = dimetilsulfóxido; DCM = diclorometano; *m*-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; DMEM = Medio Eagle Modificado por Dulbecco (Alto en Glucosa); FBS = suero fetal bovino; ta = temperatura ambiente; ac = acuoso; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; MS = espectrometría de masas.

Aunque el invento se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la materia apreciarán que pueden hacerse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance del invento. Por lo tanto, se pretende que el invento se defina por el alcance de las reivindicaciones que se indican a continuación y que dichas reivindicaciones se interpreten tan claramente como sea razonable.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X, E Y Z son cada uno CH y Q es C, o uno de X, Y, Q y Z es N y los otros son CH o C, o X e Y son CH y Q, R¹ y Z están enlazados juntos para formar un grupo naftilo;

R¹ se selecciona del grupo que consta de

- (1) hidrógeno,
- (2) arilo,
- (3) a grupo heteroarilo el cual es un grupo cíclico o policíclico, que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos, dichos átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N ó S,

- (4) halógeno,
- (5) - CN,
- (6) - O- C1- 6alquilo, .
- (7) - C1- 6alquilo,
- (8) -C2- 6 alquenilo,
- (9) - S(=O)_n- R⁴,
- (10) - NR^{5A}R^{5B},

en donde dicha fracción de arilo, heteroarilo, alquilo y alquenilo es opcionalmente sustituida por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C1- 6 alquilo,

(d) - C1- 6 alquilo,

(e) - C(=OHO)_m- R₆,

(f) - N(R^{5A}R^{5B}),

(g) - S(=O)_N- R₈, o

(h) oxo,

siempre y cuando Q es N entonces R¹ está ausente;

R² se selecciona del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

(2) arilo,

(3) un grupo heteroarilo el cual es un grupo cíclico o policíclico, que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos, dichos átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N o S,

(4) un grupo heterocíclico, el cual es un grupo cíclico o policíclico no aromático que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N o S,

(5) - O- C1- 6alquilo,

(6) - C1- 6alquilo,

(7) - C2- 6 alquenilo,

(8)- S(=O)_n- R⁴

(9) - C3- 8 cicloalquilo,

(10) - C5- 8 cicloalquenilo,

(11) - NR^{5A}R^{5B},

en donde dicha fracción de arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo

y cicloalquenilo es opcionalmente sustituido por uno o más

(a) halógeno,

(b) hidroxilo,

(c) - O- C1- 6 alquilo,

(d) - C1- 6 alquilo,

(e) - S(=O)_N- R₈,

(f) - C2- 6 alquenilo,

(g) - CN,

(h) - C(=O)- (O)_m- R₆,

(i) - NR^{5A}R^{5B},

(j) oxo,

(k) arilo,

(l) un grupo heteroarilo el cual es un grupo cíclico o policíclico, que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos, dichos átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N o S,

(m) un grupo heterocíclico, el cual es un grupo cíclico o policíclico no aromático que tiene entre cinco y doce átomos cíclicos seleccionados a partir de C, O, N o S, al menos uno de los cuales es O, N o S

(n) - OC(=O)- R⁶,

en donde la fracción alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico es opcionalmente sustituida por uno o más

(i) halógeno,

(ii) - C₁₋₆ alquilo, o

(iii) -OC₁₋₆ alquilo;

R³ se selecciona del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

(2) - C₁₋₆ alquilo, y

(3) - S(O)_n- R⁴,

en donde dicha fracción alquilo R³ es opcionalmente sustituida por uno o más

(a) halógeno,

(b) ciano, y

(c) - O- C₁₋₆ alquilo, en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más

halo;

R⁴ R⁶ y R⁸ son independientemente seleccionados a partir del grupo que consta de

(1) hidrógeno,

(2) -C₁₋₆ alquilo, y

(3) -(CH₂)_n- arilo,

10X

en donde dicha fracción alquilo o arilo R^4 , R^6 o R^8 alquilo es opcionalmente sustituida por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) ciano, y
- (c) - O- Cl- 6 alquilo, en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más halógeno;

R^{5A} y R^{5B} son seleccionados a partir del grupo que consta de

- (1) hidrógeno,
- (2) - C1- 6 alquilo,
- (3) - C3- 6 cicloalquilo,
- (4) - C(=O)- O- R^6 ,
- (5) - S(O)₂- R^6 ,

o R^{5A} y R^{5B} están enlazados junto con el nitrógeno al cual ambos están fijados para formar un anillo carbocíclico de 2- 6 miembros, en donde uno o dos de los átomos cíclicos de carbono son opcionalmente reemplazados por un nitrógeno, oxígeno o azufre;

m es 0 o 1; y

n es 0, 1 ó 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es C, X e Y son cada uno CH y Z es N.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, E Y Z son cada uno CH, y Q es C.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X y Z son cada uno CH, Q es C e Y es N.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona del grupo que consta de

- (1) halógeno,
- (2) - CN,
- (3) - O- C₁₋₆alquilo, o
- (4) - C₁₋₆alquilo,

en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C₁₋₆ alquilo,
- (d) - C₁₋₆ alquilo,
- (e) - C(=O))- (O)_m- R₆,
- (f) - NR^{5A}R^{5B}, o
- (g) oxo.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona del grupo que consta de

- (1) arilo, ó
- (2) heteroarilo, en donde la fracción de arilo o heteroarilo R¹ es opcionalmente sustituida por uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C₁₋₆ alquilo,
- (d) - C₁₋₆ alquilo, o
- (e) - S(O)_n- R⁸.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es - C₃₋₈ cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) hidroxilo,
- (b) - O- C₁₋₆ alquilo, ó
- (c) oxo.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 se selecciona del grupo que consta de

- (1) arilo,
- (2) heteroarilo, ó
- (3) - C_{1-6} alquilo, en donde dicho arilo, heteroarilo ó alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más
 - (a) halógeno,
 - (b) hidroxilo,
 - (c) - O- C_{1-6} alquilo,
 - (d) - C_{1-6} alquilo,
 - (e) - CN,
 - (f) - $C(=O)$ - $(O)_m$ - R^6 ,
 - (g) - $NR^{5A}R^{5B}$,
 - (h) oxo,
 - (i) arilo, y
 - (j) heteroarilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 o a sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es seleccionado a partir del grupo que consta de *rac*- 3- [trans- 2- hidrox ciclohexil]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]venzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona;
 3 - [(1S,2S)- 2- hidrox ciclohexil]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]benzo [h]quinazolin- 4(3H)- ona;
 6- (4- metoxibenzil)- 3- (5- metil)- 1*H*- pirazol- 3- il)benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona;
 6- (4- metoxibenzil)- 3- piridin- 3- ilbenzo[A]quinazolin- 4(3H)- ona;
rac- 3- [trans- 2- hidrox ciclohexil]- 6- {[6- (1- metil- 1*H*- pirazol- 4- il)piridina- 3- il] metil}benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona;
rac- 3- [trans- 2- hidrox ciclohexil]- 6- {[6- (1*H*- pirazol- 1- il)piridin- 3- il]metil}venzo[h] quinazolin- 4(3H)- ona;

rac- 5- ({3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 4- oxo- 3,4- dihidrobenzo[*h*]quinazolin- 6- il}metil)piridina- 2- carbonitrilo;

rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- memilsulfonil]piridina- 3- il- metil}benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metoxilopiridin- 3- il)meil]benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- (2- oxiciclohexil)benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

trans- 2- [6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 4- oxobenzo[*h*]quinazolin- 3(4*H*- il)ciclohexil *rac*- acetato;

N- {(1*S*,2*S*)- 2- [6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 4- oxobenzo[*h*]quinazolin- 3(4*H*)- il]ciclohexil}acetamida;

3- [(1*S*,2*S*)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- isopropilpiridin- 3- il)metilbenzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

3 - [(1*S*,2*S*)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (1- hidroxi- 1 - metiletil)piridin- 3- il]metil}benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

rac- 3 - [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (hidroximetil)piridina- 3- il]metil}benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

rac- 3 ~[trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)metil]benzo [*h*] quinazolin- 4(3*H*)- ona;

3- [(1*S*,2*S*)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metil- 1- oxidopiridin- 3- il)metil]benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

3 - [(1*S*,2*S*)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- (piridin- 2- ilmetil)benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)-

ona; 6- [(6- cloropiridin- 3- il)metil]- 3- [(1*S*,2*S*)- 2- hidroxiciclohexil]- 2- metilbenzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

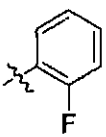
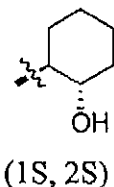
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es seleccionado a partir del grupo que consta de

rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)- ona;

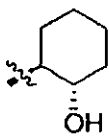
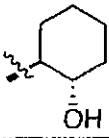
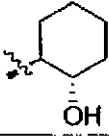
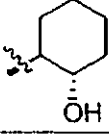
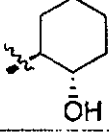
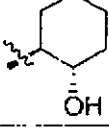
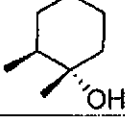
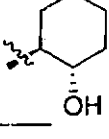
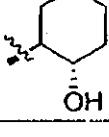
3- [(1S,2S)- 2- hidroxiciclohexil]- 6- [(6- metilpiridin- 3- il)metil]benzo[h] quinazolin- 4(3H)- ona;
 6- (4- metoxibenzil)- 3- (5- metil)- 1H- pirazol- 3- il)benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona;
 6- (4- metoxibenzil)- 3- piridin- 3- il- benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona;
 rac- 3 - [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)piridina- 3- il] metil}benzo [h]quinazolin- 4(3H)- ona;
 rac- 3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 6- {[6- (1H- pirazol- 1- il)piridin- 3 - il]metil}benzo[h]quinazolin- 4(3H)- ona;
 rac- 5- ({3- [trans- 2- hidroxiciclohexil]- 4- oxo- 3,4- dihidrobenzo[h]quinazolin- 6- il} metil)piridina- 2- carbonitrilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

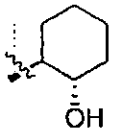
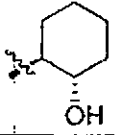
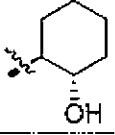
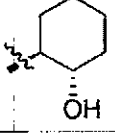
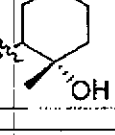
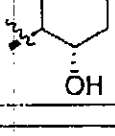
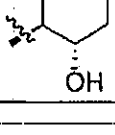
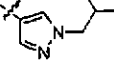
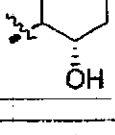
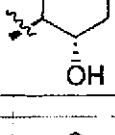
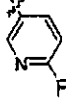
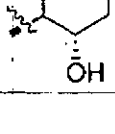
12. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde X e Y son CH, Q es C, y R¹, R², R³, y Z son ilustrados a continuación::

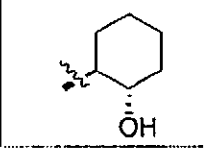
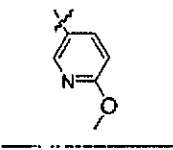
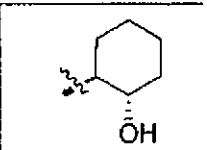
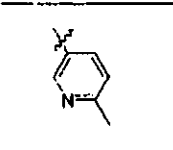
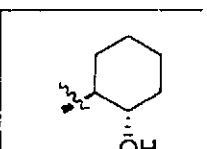
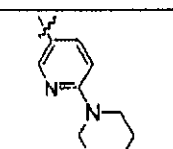
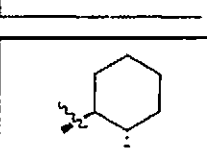
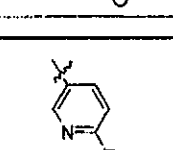
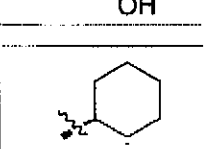
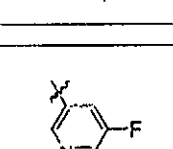
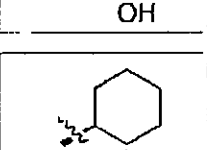
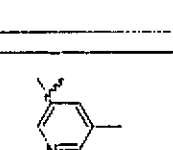
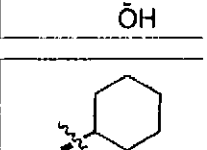
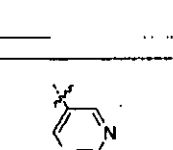
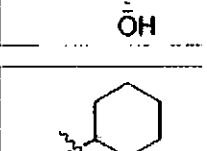
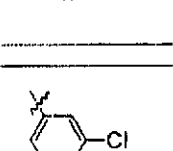
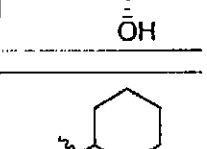
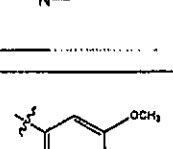
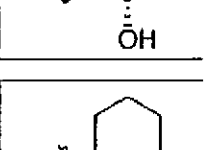
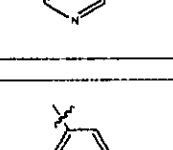
R ²	R ¹	R ³	Z
	OCH ₃	SCH ₃	CH
 (1S, 2S)	Cl	CH ₃	N

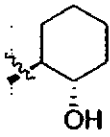
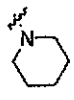
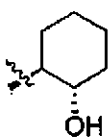
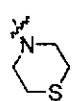
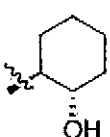
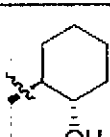
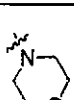
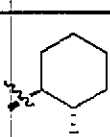
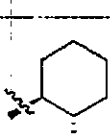
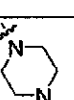
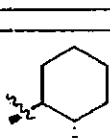
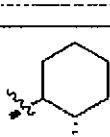
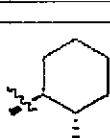
13. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (II):

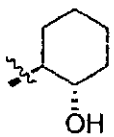
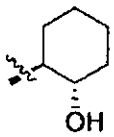
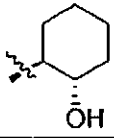
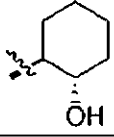
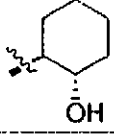
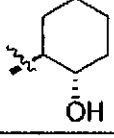
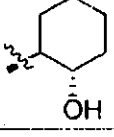
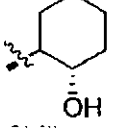
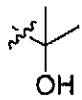
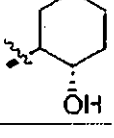
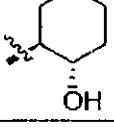
14. Un compuesto de la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es hidrógeno y R² y R⁷ se unen como se ilustra a continuación:

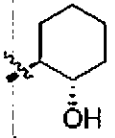
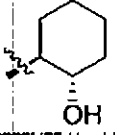
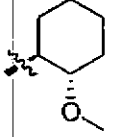
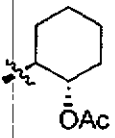
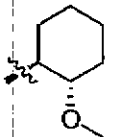
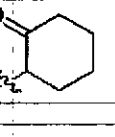
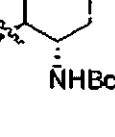
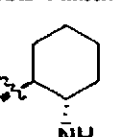
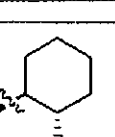
Estercoespecificidad	R ²	R ⁷ -
Racémica		
(1S, 2S)		
Racémica		
Racémica		Cl
(1S, 2S)		Cl
Racémica		Cl
(1S,2S)		Cl
racémica		
(1S, 2S)		

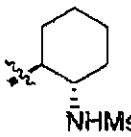
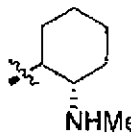
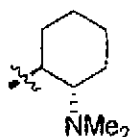
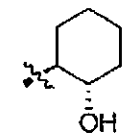
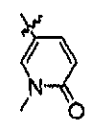
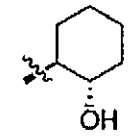
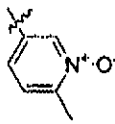
racémica		
racémica		$N(CH_3)_2$
racémica		CH_3
(1S, 2S)		CH_3
(1S, 2S)		CH_3
racémica		CN
racémica		
racémica		
racémica		
racémica		

(1S, 2S)		
racémica		
racémica		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		

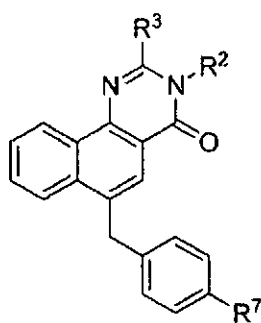
racémica		
racémica		
racémica		
(1S, 2S)		
racémica		
racémica		
racémica		SCH ₃
(1S, 2S)		SCH ₃
racémica		SO ₂ CH ₃

racémica		$\text{CH}_2=\text{CH}-$
racémica		CH_2CH_3
(1S,2S)		CH_2CH_3
(1S, 2S)		CH_2OH
(1S,2S)		
(1S, 2S)		
(1S,2S)		
(1S,2S)		
racémica		CHO
racémica		OCH_3

(1S,2S)		OCH ₃
racémica		H
racémica		Cl
racémica		Cl
(ES, 2S)		CH ₃
racémica		Cl
(ES, 2S)		Cl
(ES, 2S)		Cl
(ES, 2S)		Cl

(ES, 2S)		Cl
(ES, 2S)		Cl
(ES, 2S)		Cl
racémica		
(1S,2S)		

15. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (III);



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

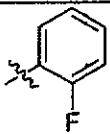
R^2 y R^3 son como se describió anteriormente, y R^7 se selecciona del grupo que consta de

- (1) hidrógeno,
- (2) arilo,
- (3) heteroarilo,
- (4) halógeno,
- (5) - CN,
- (6) - O- C_{1-6} alquilo,
- (7) - C_{1-6} alquilo,
- (8) - C_{2-6} alquenilo
- (9) - $S(=O)_n-R^4$, y
- (10) - $NR^{5A}R^{5B}$,

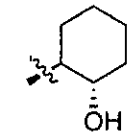
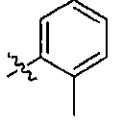
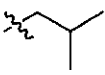
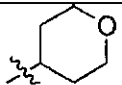
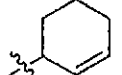
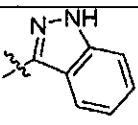
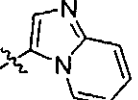
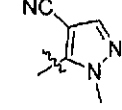
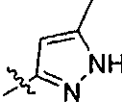
en donde dicha fracción de arilo, heteroarilo, alquilo y alquenilo es opcionalmente sustituida por uno o más

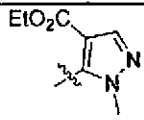
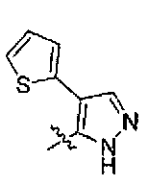
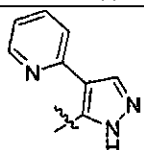
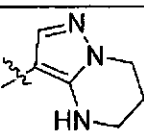
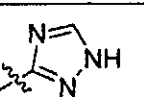
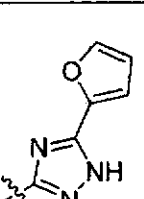
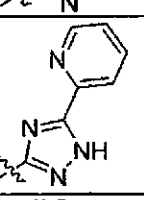
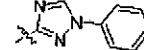
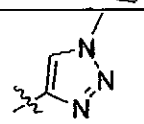
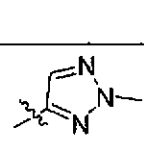
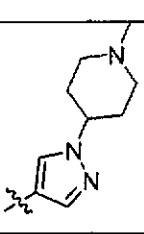
- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) - O- C_{1-6} alquilo,
- (d) - C_{1-6} alquilo,
- (e) -C(O)- (O)M- R^6
- (f) - $N(R^{5A}R^{5B})$,
- (g) - $S(O)_N-R^8$, y
- (h) oxo.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, en donde R^3 es hidrógeno, y R^2 y R^7 se unen a partir del grupo que consta de

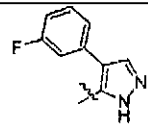
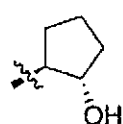
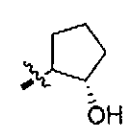
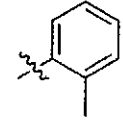
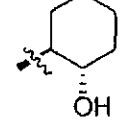
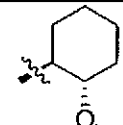
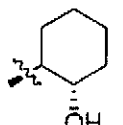
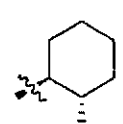
R^2	R^7
	OCH ₃
H	OCH ₃
Alilo	OCH ₃

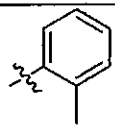
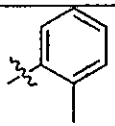
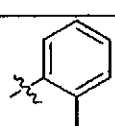
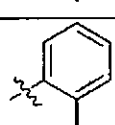
114

Me	OCH ₃
Ph	OCH ₃
 (racémica)	OCH ₃
3- piridilo	OCH ₃
4- piridilo	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
CH ₂ CH ₂ CN	OCH ₃
	OCH ₃
CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃
 (racémica)	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃

	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃

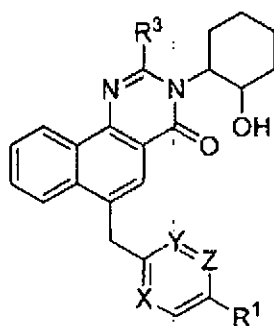
115

	OCH ₃
 (racémica)	OCH ₃
 (racémica)	Cl
	Cl
 OH (racémica)	Cl
 (racémica)	Cl
 (racémica)	
 (racémica)	
PMB	OCH ₃

	
	
	
	H

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

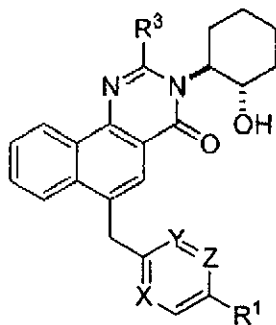
17. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X, Y, Z, R¹ y R³ son como se definen en la reivindicación 1.

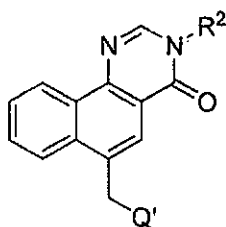
18. Un compuesto de la reivindicación 17, en donde el compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de (IVA)



(IVA)

en donde los enlaces entre el nitr3geno de benzoquinazolina y el 1 - carbono sobre el anillo ciclohexilo, y el enlace entre el hidroxilo y el 2- carbono sobre el anillo ciclohexilo, son *trans*.

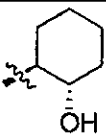
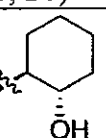
19. Un compuesto de la reivindicaci3n 17 o 18, en donde X e Y son cada uno CH y Z es N.
20. Un compuesto de la reivindicaci3n 18 o 19, en donde X, Y y Z son cada uno CH.
21. Un compuesto de la f3rmula (V),



(V)

en donde R² y Q' se unen como abajo:

R ²	Q'
H	

Racémica	
 (1S, 2S)	
 (1S, 2S)	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el receptor M1 muscarínico, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona a partir del grupo que consta de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos por dolor o trastornos de sueño, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. El uso de una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el receptor M1 muscarínico, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona a partir del grupo que consta de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos por dolor o trastornos de sueño.

25. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el receptor M1 muscarínico, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona a partir del grupo que consta de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos por dolor o sueño.

117

26. Un método de tratar una enfermedad o trastorno mediado por el receptor M1 muscarínico, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona a partir del grupo que consta de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos por dolor o trastornos de sueño en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 121, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

PATENT COOPERATION TREATY

118

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2009/065060	International filing date (day/month/year) 19.11.2009	Priority date (day/month/year) 20.11.2008
---	---	---

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/88 C07D401/06 C07D401/14 C07D403/04 C07D471/04 A61K31/517 A61P25/28

Applicant
MERCK SHARP

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

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Lauro, Paola Telephone No. +49 89 2399-8288 
--	--	---

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/065060

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

119

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/065060

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

1. Reference is made to the following documents:

D1 : WO 2008/002621 A (MERCK & CO INC [US]; LINDSLEY CRAIG [US];
SHIPE WILLIAM D [US]; YANG F) 3 January 2008 (2008-01-03)

D2 : EP 1 122 253 A (SUMITOMO PHARMA [JP]) 8 August 2001 (2001-08-08)

D3 : US 5 753 663 A (FLIPPIN LEE ALLEN [US] ET AL) 19 May 1998 (1998-05-19)

2. **Novelty**

Document D1 discloses benzyl-substituted quinolone derivatives, D2 discloses quinazolinone derivatives, while D3 discloses dihydrobenzoquinazoline. Thus the substituted benzoquinazolinone structure of the compounds of the present application is novel (Article 33 (2) PCT).

3. **Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds useful in the treatment of diseases mediated by the muscarinic M1 receptor.

The same qualitative activity is disclosed for the benzyl-substituted quinolone derivatives disclosed in D1, which is considered to represent the most relevant state of the art. Since it would not be obvious to modify the quinolone structure to arrive at the benzoquinazolinone structure, the provision of the compounds of the present application for the alleged use is considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

4. Claims 24-26 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims those directed to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MRLNOP00033	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/065060	International filing date (day/month/year) 19/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/11/2008
Applicant MERCK SHARP		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/065060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/88 C07D401/06 C07D401/14 C07D403/04 C07D471/04
A61K31/517 A61P25/28

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)
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, WPI 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 2008/002621 A (MERCK & CO INC [US]; LINDSLEY CRAIG [US]; SHIPE WILLIAM D [US]; YANG F) 3 January 2008 (2008-01-03) pages 1-6	1-26
A	EP 1 122 253 A (SUMITOMO PHARMA [JP]) 8 August 2001 (2001-08-08) pages 2-3	1-26
A	US 5 753 663 A (FLIPPIN LEE ALLEN [US] ET AL) 19 May 1998 (1998-05-19) columns 1-2	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2010

Date of mailing of the international search report

04/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, Paola

121

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/065060

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008002621	A	03-01-2008	AU 2007265412 A1	03-01-2008
			CA 2655787 A1	03-01-2008
			EP 2037739 A2	25-03-2009
			JP 2009542663 T	03-12-2009
			US 2010009962 A1	14-01-2010
EP 1122253	A	08-08-2001	AT 302199 T	15-09-2005
			CA 2347506 A1	27-04-2000
			DE 69926776 D1	22-09-2005
			DE 69926776 T2	08-06-2006
			ES 2244243 T3	01-12-2005
			WO 0023436 A1	27-04-2000
			PT 1122253 E	30-11-2005
			US 6645971 B1	11-11-2003
US 5753663	A	19-05-1998	NONE	



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063884- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:49:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK SHARP & DOHME CORP.

REFERENCIA	Radicación No.	11 63884
	Solicitud internacional	PCT/US2009/065060
	Fecha inicio fase nacional	20/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

0 1 0 9 4 8

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:

1. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 enunciados. 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 No.10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL 2011
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 5920400. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Bogotá,
2020

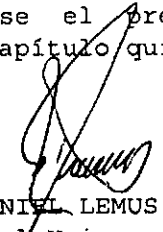
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK SHARP & DOHME CORP.

REFERENCIA	Radicación No.	11 63884
	Solicitud internacional	PCT/US2009/065060
	Fecha inicio fase nacional	20/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010949

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 15 JUL. 2011