



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-34243

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE LACTAMA COMO ANTAGONISTAS PARA RECEPTORES 11CBY HUMANOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 257/12

71. SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

22. BOGOTÁ, D.C.

14 ABR 2004

207099

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



04 034243 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion: 04034243 00000000

Folios: 1/2

Fecha (APP): 2004-04-14 16:00:00

Tramite : 011 PCI-PATENT 3/9 FASE NACI 411 PRESENIAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

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

Lugar de Constitución: Inglaterra.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 17.159.881

TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: ARMSTRONG, Sula, Anne; HAMPRECHT Dieter, Wolfgang; JONES,
Martin; WITTY, David, Richard; AL-BARAZANJI, Kamal, A. y TADAYYON,
Mohammad.Dirección: Royal Society of Chemistry, Thomas Graham House, Science Park, Milton
Road, Cambridge, Cambridgeshire TW9 9EP, Inglaterra; GlaxoSmithKline, Centro
Ricerche, Via Alessandro, Fleming 2, I-37135 Verona, Italia; GlaxoSmithKline, New
Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow Essex CM 19 5AW, Inglaterra;
GlaxoSmithKline Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC
27709, Estados Unidos de América y 8 Bridges Court, St. Andrew Street, Hertford,
SG14 1HQ, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra, Italia y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/32740

Fecha: 15/10/02

Publicación Internacional No. WO 03/033480 A1

Fecha: 24/04/03

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE LACTAMA COMO ANTAGONISTAS PARA RECEPTORES 11CBY
HUMANOS "

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 257/12

A 61k31/517

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de origen

GB

(32) Fecha

15/10/01

(31) Número de Solicitud

0124627.1

⑨

Comprobante de Pago No. 04-24.988

Fecha: 26-03-04

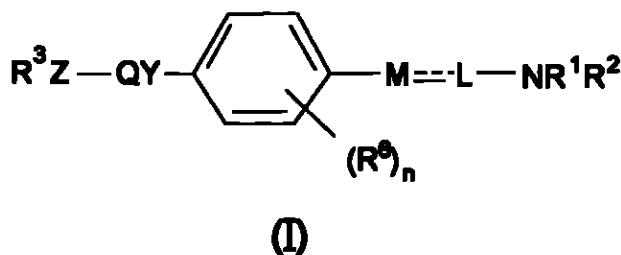
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional junto con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLORENTE

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.764

VERIFICACION TIPO DE
Indicacion: 00000000
Fecha: 26/03/2004
Hora: 08:14 PM
Deposito: 12,609,000.00

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 24,988
FECHA : MARZO 26 DE 2004

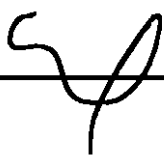
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21917361	26/03/2004	12,609,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

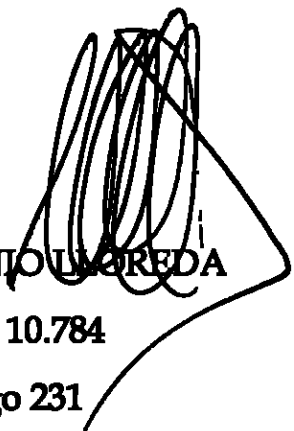
SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

A

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 057-2003

de los documentos anexos a un poder escrito en español y en inglés, otorgado por Peter John GIDDINGS como Abogado y Funcionario Autorizado a nombre de SmithKline Beecham p.l.c.

=====

A continuación se encuentra certificación notarial en español, expedida por JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de Londres, Inglaterra, de fecha 31 de Marzo de 2003.

=====

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

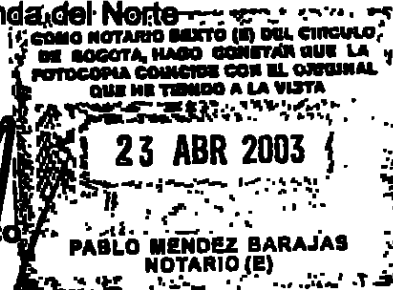
1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. Ha sido firmado por James Kerr Milligan

3. actuando en su capacidad de Notario Público

4. posee el sello/estampilla de dicho Notario Público



CERTIFICADO

Angela A. Pulecio Mayorga
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 MinJusticia

5. en Londres

6. El 1º de Abril de 2003

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad

8. No. G139097

9. Sello/Estampilla

(Sello): DESPACHO DE ASUNTOS EXTERIORES Y DE LA MANCOMUNIDAD

10. Firma

(Firma)

R. Bawden

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a utilizar en un país que no sea parte de la Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse ante la sección consular de la misión que represente dicho país.

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 14 de Abril de 2003

COMO NOTARIO SEJTO (S) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL

23 ABR 2003

PABLO MENDEZ BEGAJAD
NOTARIO

ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No. 0177 del/97 MinJusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

ma...

020401

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESADO
LAS...

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR 15 A 11:11

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO EXISTE EL SERVICIO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 ABR 2003

PABLO NIENDEZ PARAJAS
NOTARIO (C)

Yo, el infrascrito JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y representación de la Sociedad inglesa denominada "SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.", Sociedad legalmente constituida por un periodo de duración que aún no ha terminado y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 2387959, con domicilio social en 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra, por el Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la referida Sociedad;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 12 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres, el día de hoy treinta y tres de marzo del año dos mil tres.

DE BOGOTÁ, NADÓ CONSTAR C. 1.2
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 ABR 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCOTT & BOWEN
NOTARIES

DE PINNA
35 Piccadilly London W1J 0LJ



COLOMBIA
PODEF

Los a

Smi

C

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 01 April 2003

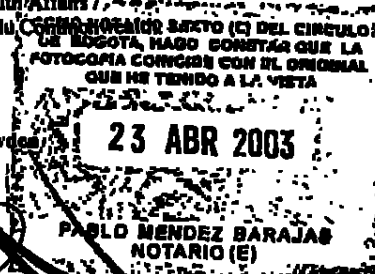
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commerce

8. Number/sous No

G139097

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

7

COLOMBIA

PODER - POWER OF ATTORNEY

Los abajo firmados,

Smithkline Beecham p.l.c.

con domicilio en

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y formular, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA.

7

8

para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

SmithKline Beecham p.l.c.

of

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 4 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments

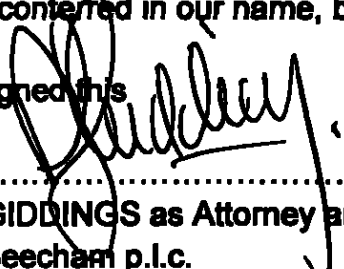
73 ABR 2003
PASLO MENDEZ BARAJAS

9

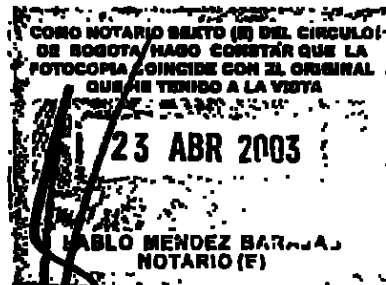
prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this


.....
Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official on behalf of
SmithKline Beecham p.l.c.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América

Estado de {ss

Condado de

A los días del mes de de 200 ,
compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado
antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y
firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo
para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América

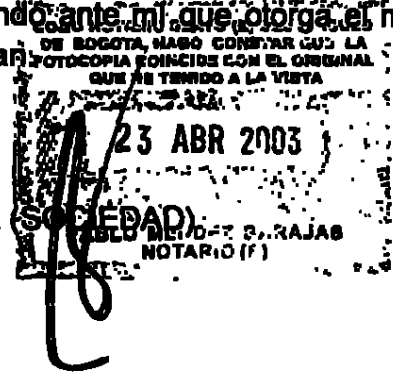
Estado de {ss

Condado de

A los días del mes de de 200 ,
compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el
condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y
firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo
para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América

Estado de {ss

Condado de

Hoy de de 200 , compareció
, a quien conozco y

de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de

, Condado de

Estado de , Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de

, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en

Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

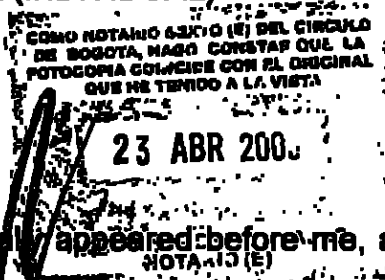
Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America

State of {ss

County of



On this day of , 200 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of
On this day of , 200 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that
executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of
On this day of , 200 , personally
came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing
instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the
of
the company named within, a Corporation, organized
and existing under the laws of the State of , United States of
America, domiciled at the City of
County of , State of
United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the
State of , United States of America; that the deponent is authorized
by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate
seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included
within the corporate purposes of the Company.

23 ABR 2007
PABLO MENDOZA
NOTA

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at _____, State of _____, under date of _____, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

NOTARIO BERTO (B) DEL CIRCULO
DE BAGOYA, HAGO CONSTAN QUE LA
FOTOCOPIA CONCERDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 ABR 2003
PABLO MEHOZ ... JAS
NOTA ...



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



14

Expediente No		04034243	No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	2	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Vacio

15

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente P32897W0	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 02/32740	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15/10/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 15/10/2001
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM PLC		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

DERIVADOS DE LACTAMA COMO ANTAGONISTAS PARA RECEPTORES 11CBY HUMANOS

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/32740

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D257/12 C07D239/91 C07D239/96 C07D495/04 C07D20948 A61K31/517 A61P29/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) CHEM ABS Dato, EPO-Interno,		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	SAXENA S ET AL "QUINAZOLINONAS ANTI-INFLAMATORIAS" INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, XX, XX vol. 53, No. 2, Marzo 1991 (1991-03), páginas 48-52, XP008012951 ISSN: 0250-474X Compuestos IV	1-27, 41
X	DATABASE CAPLUS [On Line] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession No. 1991:122049 XP002233183 resumen -& PL 137 227 B (UNIWERSYTET LODZKI, LODZ (POLSKA)) 31 de Marzo de 1987 (1987-03-31) tabla	1-27
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 7 de Marzo de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 14/03/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Diederren, J

INFORMACION ADICIONAL DE PC/ISA/ 210

Continuación de la casilla I.2

Reivindicaciones Nos.: 1 (parcialmente), 4-41 (parcialmente)

Las actuales reivindicaciones 1, 4-41 se refieren a un gran numero de posibles compuestos, composiciones, procesos, métodos y usos. Soporte dentro del significado del Artículo 6 del PCT y/o lo revelado dentro del significado del Artículo 5 del PCT debe ser encontrado, sin embargo, únicamente para una pequeña porción de los compuestos, composiciones, procesos, métodos y usos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones también carecen de soporte, y la solicitud también carece de revelación, que una búsqueda significativa sobre todo el alcance reivindicado es imposible. En consecuencia, la búsqueda ha sido llevada a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones las cuales parecen estar soportadas y reveladas, a saber aquellas partes que se refieren a los compuestos de formula I en la cual M es O o CH₂ (reivindicación 2) y sus respectivos usos.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, en lo que concierne a invenciones con respecto a las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) PCT). El solicitante es notificado que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar sobre la materia que no se ha buscado. Este caso es independiente de si o no las reivindicaciones son modificadas siguiendo la recepción del reporte de búsqueda o durante algún procedimiento del capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 02/32740

18

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1 (parcialmente), 4-41 (parcialmente)

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACIONAL ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

20

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes			Solicitud Internacional No. PCT/US 02/32740	
Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
PL 137227 B		18-06-1985	PL 246947 A2	18-06-1985

PCT

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P32897W0	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 32740	International filing date (day/month/year) 15/10/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/10/2001
Applicant SMITHKLINE BEECHAM PLC		

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 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

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

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

LACTAM DERIVATIVES AS ANTAGONISTS FOR HUMAN 11CBY RECEPTORS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 58.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/LU 02/32740
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D257/12 C07D239/91 C07D239/96 C07D495/04 C07D209/48 A61K31/517 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SAXENA S ET AL: "ANTI-INFLAMMATORY QUINAZOLINONES" INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, XX, XX, vol. 53, no. 2, March 1991 (1991-03), pages 48-52, XP008012951 ISSN: 0250-474X Compounds IV	1-27,41
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Database accession no. 1991:122049 XP002233183 abstract -& PL 137 227 B (UNIWERSYTET ŁÓDZKI, ŁÓDZ (POLSKA)) 31 March 1987 (1987-03-31) table	1-27
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☐ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating 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 7 March 2003		Date of mailing of the international search report 14/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentamt 2 NL - 8280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Diederens, J

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1 (partially), 4-41 (partially)

Present claims 1,4-41 relate to an extremely large number of possible compounds, compositions, processes, methods and uses. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds, compositions, processes, methods and uses claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of Formula I in which M is O or CH₂ (claim 2) and their respective uses.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. application No.
.../US 02/32740

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1 (partially), 4-41 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

Internet Application No
PCT/JP 2/32740

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
PL 137227	B	18-06-1985	PL	246947 A2	18-06-1985

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de Abril de 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/033480 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 257/12,
239/91, 239/96, 495/04, 209/48, A61K 31/517, A61P
29/00

(74) Agentes: LEVY, David, J. et al; GlaxoSmithKline, Five Moore
Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/32740

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

(22) Fecha de Registro Internacional: 15 de Octubre de 2002
(15.10.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

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

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0124627.1 15 de Octubre de 2001 (15.10.2001) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos): SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB];
New Horizons Court, Great West Road, Brentford,
Middlesex TW8 9EP, (GB).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

(71) Solicitante (para MG solamente): SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin
Plaza, Philadelphia, PA 19101 (US).

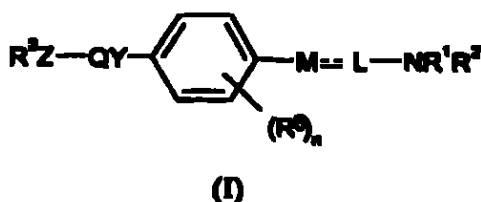
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos
solamente): ARMSTRONG, Sula, Anne [GB/GB];
Royal Society of Chemistry, Thomas Graham House,
Science Park, Milton Road, Cambridge,
Cambridgeshire TW9 9EP (GB). HAMPRECHT
Dieter, Wolfgang [DE/IT]; GlaxoSmithKline, Centro
Ricerche, Via Alessandro, Fleming 2, I-37135 Verona
(IT). JONES, Martin [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow
Essex CM 19 5AW (GB). WITTY, David, Richard
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science
Park, Third Avenue, Harlow Essex CM 19 5AW (GB).
AL-BARAZANJI, Kamal, A. [GB/US];
GlaxoSmithKline Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, NC 27709 (US).
TADAYYON, Mohammad [GB/GB]; 6 Bridges
Court, St. Andrew Street, Hertford, SG14 1HQ (GB).

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

(54) Título: "DERIVADOS DE LACTAMA COMO ANTAGONISTAS PARA RECEPTORES 11CBY HUMANOS"



(57) Resumen: La invención proporciona compuestos de fórmula (I), una sal o solvato de los mismos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/033480/A1

(51) International Patent Classification: C07D 257/12,
239/91, 239/96, 495/04, 209/48, A61K 31/517, A61P
29/00

(21) International Application Number: PCT/US02/32740

(22) International Filing Date: 15 October 2002 (15.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0124627.1 15 October 2001 (15.10.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New
Horizons Court, Great West Road, Brentford, Middlesex
TW8 9HP (GB).

(71) Applicant (for MG only): SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadel-
phia, PA 19101 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ARMSTRONG,
Sula, Anne [GB/GB]; Royal Society of Chemistry,
Thomas Graham House, Science Park, Milton Road, Cam-
bridge, Cambridgeshire TW9 9HP (GB). HAMPRECHT,
Dieter, Wolfgang [DE/IT]; GlaxoSmithKline, Centro
Ricerca, Via Alessandro, Fleming 2, I-37135 Verona
(IT). JONES, Martin [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New
Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex CM
19 5AW (GB). WITTY, David, Richard [GB/GB]; Glax-
oSmithKline, New Frontiers Science Park, Third Avenue,

Harlow, Essex CM 19 5AW (GB). AL-BARAZANJI,
Kamal, A. [GB/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).
TADAYYON, Mohammad [GB/GB]; 6 Bridges Court,
St. Andrew Street, Hertford, SG14 1HQ (GB).

(74) Agents: LEVY, David, J. et al.; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC
27709 (US).

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

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

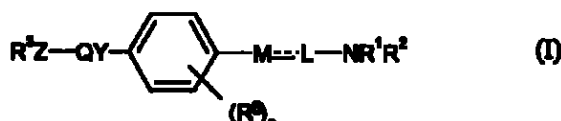
Published:

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

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

WO 03/033480 A1

(54) Title: LACTAM DERIVATIVES AS ANTAGONISTS FOR HUMAN 11CBY RECEPTORS

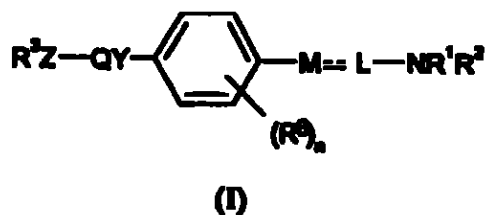


(57) Abstract: The invention thus provides compounds of formula (I), a salt, or solvate thereof.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) comprendiendo:



una sal o solvato de los mismos, en donde

- 5 M es un grupo seleccionado del grupo que consiste de O, S, C=O, NH y CH₂;

L es una cadena de alqueno de 2 o 3 miembros;

- en donde M-L juntos pueden sustituirse opcionalmente por al menos una porción seleccionada del grupo que consiste de metilo, etilo, hidroxi, y alcoxi C₁₋₃;

(i) R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo ramificado o recto C₁₋₆ que puede sustituirse opcionalmente por fenilo, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆;

- 15 o (ii) R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros y dicho anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo y de uno a cuatro alquilo C₁₋₃;

cada R^a es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} , halo, alqueno C_{2-3} , bencilo, y $-C(R^a)NOR^b$, en donde R^a y R^b cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoximetilo, metoximetoxi, y metoxietoxi; y n es 1, 2, 3 o 4;

QY es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico en donde Q y Y cada uno son un anillo de dicho grupo heterocíclico fusionado bicíclico, en donde dicho anillo Y contiene de 1 a 3 nitrógenos y se une al anillo fenilo de la fórmula (I) por medio de un átomo de nitrógeno, y dicho anillo Q es un anillo heterocíclico o anillo de 5 o 6 miembros que tiene un grupo ZR^3 ; Z se une al anillo Q;

Z se selecciona del grupo que consiste de un enlace directo, NH, NCH_3 , O, S y CH_2 ; y

R^3 es un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, alqu-2-en-il-ilo, cicloalquilo y cicloalqu-2-en-1-ilo y en donde dicho arilo, alqu-2-en-1-ilo, cicloalquilo, y cicloalqu-2-en-1-ilo se sustituyen opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo C_{1-3} , halo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , ciano, trifluorometilo, y metiltio.

2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque M es O o CH_2 .

3. El compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque M es O.

4. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado

porque L es $(CH_2)_2$.

5. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque L se une al anillo fenilo de la fórmula (I) por medio de un sustituyente R^6 ubicado en la posición orto en relación al grupo M para
5 formar una estructura bicíclica.

6. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha estructura bicíclica se selecciona del grupo que consiste de 1,4-benzodioxano, benzopirano, 1,2-dihidrobenzopirano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y 1,2-dihidronaftaleno.

10 7. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque (i) R^1 y R^2 independientemente son un alquilo C_{1-6} .

8. El compuesto según la reivindicación 7, caracterizado porque R^1 y R^2 independientemente son metilo e isopropilo.

9. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado
15 porque (ii) cuando R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4- a 8- miembros, dicho anillo heterocíclico de 4- a 8- miembros se selecciona del grupo que consiste de azetendinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo.

10. El compuesto según la reivindicación 9, caracterizado
20 porque NR^1R^2 representa un grupo pirrolidinilo.

11. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque NR^1R^2 representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituido por 1 a 4 grupos metilo o un grupo fenilo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado
25 porque QY es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico 5,5; 5,6; 6,5; o

6,6. 13. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque QY es un grupo seleccionado de Isoindol-1,3-diona, 2,3-dihidro-Isoindol-1-ona, 3-H-benzo[d](1,2,3)triazin-4-ona, 3-H-quinazolin-4-ona, 1-H-quinazolin-2,4-diona, 3-H-tieno[2,3-d]-1-triazina-4-ona, 3-H-tieno[2,3d]pirimidin-4-ona, 3-H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona, 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-4-ona, 2-metiltio-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona.

10 14. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque al menos uno de R⁶ se encuentra en la posición orto con respecto al grupo M.

15 15. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R⁶ es metoxi.

16. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es un enlace o un átomo de oxígeno.

15 17. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R³ se selecciona del grupo que consiste de (i) fenilo que se sustituye opcionalmente por halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, ciano o trifluorometilo, (ii) cicloalquilo C₅₋₇, (iii) 2-cicloalquenilo C₅₋₇, y (iv) alqu-2-en-1-ilo C₃₋₆.

20 18. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R³ representa fenilo.

19. 3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-7-fenil-3H-benzo-[d][1,2,3]triazin-4-ona y ácido fisiológicamente aceptable.

25 20. 3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3H-tieno-[3,2-d]pirimidin-4-ona y sales de adición ácidas fisiológicamente

aceptables de la misma.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

22. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo para utilizarse en terapia.

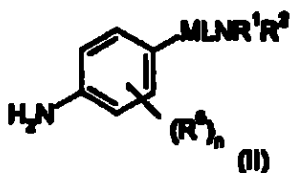
23. Un método para tratar uno o más Desórdenes, el cual comprende administrar a un mamífero que padece de uno o más de los Desórdenes una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo.

24. El método según la reivindicación 23, caracterizado porque dichos Desórdenes se seleccionan del grupo que consiste de obesidad, diabetes, depresión principal, esquizofrenia, desórdenes de sueño, y ansiedad.

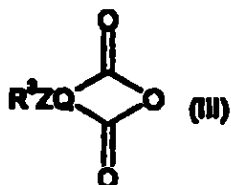
25. El método según la reivindicación 23, caracterizado porque dicho mamífero es un humano.

26. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la elaboración de un agente terapéutico para el tratamiento de uno o más de los Desórdenes.

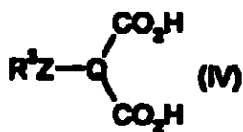
27. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un anillo de 5 miembros que contiene dos grupos carbonilo comprendiendo reaccionar una anilina de la fórmula (II)



o un derivado protegido de la misma con un anhídrido de la fórmula (III)

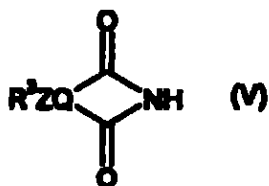


un ácido ortodicarboxílico de la fórmula (IV)



5

o una imida de la fórmula (V)

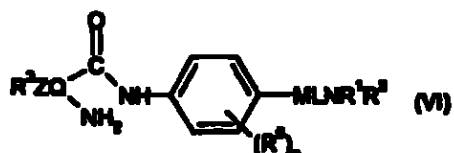


en donde R¹, R², R³, R⁶, Z, Q, Y, M y L son según se define en la fórmula (I).

10

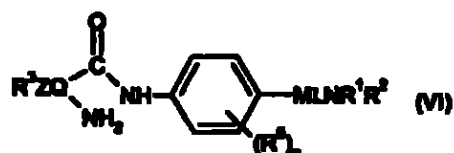
28. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un anillo de 5 miembros que contiene un grupo carbonilo único comprendiendo reducir un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es un anillo de 5 miembros que contiene 2 grupos carbonilo.

29. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un heterociclo de 6 miembros comprendiendo la ciclización de un compuesto de la fórmula (VI)



5 en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

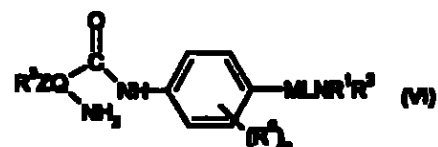
30. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es una pirimidina-2,4-diona comprendiendo reaccionar una amina de la fórmula (VI)



10

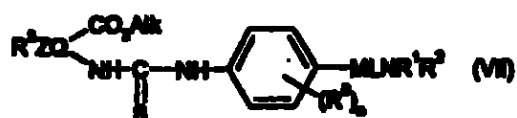
con un agente carboxílico y una base en un solvente aprótico y en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

31. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es 1,2,3-triazin-4-ona comprendiendo la diazotización de un compuesto de la fórmula (VI)



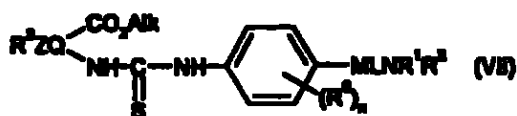
seguido por el tratamiento con una base y en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

32. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un anillo pirimidinona que contiene un grupo tiocarbonilo en la posición 2, comprendiendo reaccionar una tiourea de la fórmula (VII)



o un derivado protegido de la misma al calentar dicha tiourea en un solvente de ebullición alta y en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I), y Alk es alquilo C_{1-4} .

33. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es una pirimidinona que tiene un grupo alquiltio en la posición 2 comprendiendo reaccionar una tiourea de la fórmula (VII)

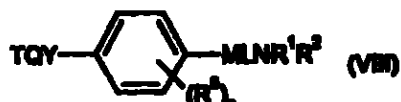


con un haluro de alquilo en un solvente polar aprótico y en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos y Alk es alquilo C_{1-4} .

34. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un derivado de

piridimidiona, no sustituida en la posición 2 comprendiendo reaccionar una pirimidinona correspondiente que tiene un grupo alquiltio en la posición 2 con níquel Raney en un solvente.

35. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII),



- en donde T es un grupo de salida, con un compuesto capaz de introducir el grupo R³Z, y en donde Q, Y, R⁵, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

36. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es un enlace y R³ es un grupo arilo comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida



- con (i) un ácido arilborónico en una reacción de acoplamiento Suzuki o (ii) con un reactivo de arilo-estaño y una reacción de desplazamiento Stille y en donde Q, Y, R⁵, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

37. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es un grupo metileno

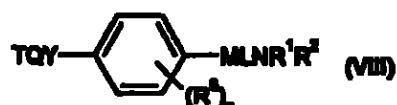
comprendiendo tratar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida



5 con un compuesto órgano zinc o un órgano magnesio en la presencia de un catalizador de paladio, y en donde Q, Y, Rⁿ, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

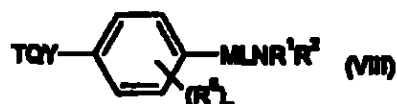
38. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es NH o NCH₃, comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida

10



con una imina en la presencia de un catalizador de paladio bajo condiciones Buchwald estándares, y en donde Q, Y, Rⁿ, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

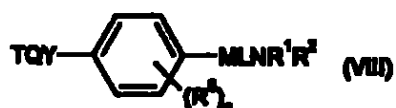
15 39. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es azufre comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida



20 con un tiol en la presencia de una base, y en donde Q, Y, Rⁿ, n, M, L, R¹ y

R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

40. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es oxígeno comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida

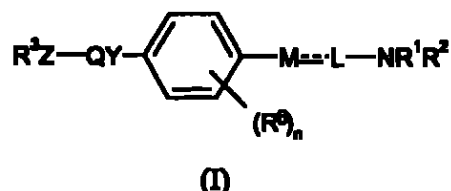


con un alcohol en la presencia de un hidruro de metal alcali y un solvente aprótico, y en donde Q, Y, R^0 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

41. El uso de un compuesto de la fórmula (I) para inhibir la hiperglicemia inducida por HCM al reducir la hiperglucagonemia inducida por HCM.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) comprising:



a salt or solvate thereof, wherein

M is a group selected from the group consisting of O, S, C=O, NH and CH₂;

L is a 2- or 3- membered alkylene chain;

wherein together M-L may be optionally substituted by at least one moiety selected from the group consisting of methyl, ethyl, hydroxy and C₁₋₃ alkoxy;

(i) R¹ and R² are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ straight or branched alkyl which may be optionally substituted by phenyl, and C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted by one or more C₁₋₆ alkyl groups;

or (ii) R¹ and R² together with the nitrogen atom to which they are bonded form a 4-8 membered heterocyclic ring or a 7-10 membered bicyclic heterocyclic ring containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms selected from N, S, and O, wherein said 4 to 8 membered heterocyclic ring and said 7 to 10 membered bicyclic heterocyclic ring are optionally substituted with a substituent selected from the group consisting of phenyl and from one to four C₁₋₃ alkyl;

each R⁶ is the same or different and is independently selected from the group consisting of hydroxy, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, halo, C₂₋₃alkenyl, benzyl, and -C(R^a)NOR^b, wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, methoxymethyl, methoxymethoxy, and methoxyethoxy and n is 1, 2, 3, or 4;

QY is a bicyclic fused heterocyclic ring wherein Q and Y are each one ring of said bicyclic fused heterocyclic group, wherein said Y ring contains from 1 to 3 nitrogens and is bound to the phenyl ring of formula (I) via a nitrogen atom, and said

Q ring is a 5- or 6- membered aryl or heterocyclic ring having a group ZR^3 ; Z is bound to the Q ring;

Z is selected from the group consisting of a direct bond, NH, NCH_3 , O, S, and CH_2 ; and

R^3 is a group selected from the group consisting of aryl, alk-2-en-1-yl, cycloalkyl and cycloalk-2-en-1-yl and wherein said aryl, alk-2-en-1-yl, cycloalkyl, and cycloalk-2-en-1-yl are optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, halo, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxy, C_{1-3} alkoxy, cyano, trifluoromethyl, and methylthio groups.

2. The compound of claim 1 wherein M is O or CH_3 .
3. The compound of claim 2 wherein M is O.
4. The compound of claim 1 wherein L is $(CH_2)_2$.
5. The compound of claim 1 wherein L is linked to the phenyl ring of formula (I) via an R^6 substituent located in the ortho position relative to the group M to form a bicyclic structure.
6. The compound of claim 5 wherein said bicyclic structure is selected from the group consisting of 1,4-benzodioxan, benzopyran, 1,2-dihydrobenzopyran, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, and 1,2-dihydronaphthalene.
7. The compound of claim 1 wherein (i) R^1 and R^2 independently are a C_{1-6} alkyl.
8. The compound of claim 7 wherein R^1 and R^2 independently are methyl and isopropyl.
9. The compound of claim 1 wherein (ii) when R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a 4- to 8-membered heterocyclic ring, said 4-

A1

to 8-membered heterocyclic ring is selected from the group consisting of azetendinyl, pyrrolidinyl, and piperidinyl.

10. The compound of claim 9 wherein NR^1R^2 represents a pyrrolidinyl group.
11. The compound of claim 1 wherein NR^1R^2 represents a 5- or 6- membered heterocyclic group optionally substituted by 1 to 4 methyl groups or a phenyl group.
12. The compound of claim 1 wherein QY is a 5,5; 5,6; 6,5; or 6,6 bicyclic fused heterocyclic ring.
13. The compound of claim 1 wherein QY is a group selected from isoindole-1,3-dione, 2,3-dihydro-isoindole-1-one, 3-H-benzo[d](1,2,3)triazin-4-one, 3-H-quinazolin-4-one, 1-H-quinazoline-2,4-dione, 3-H-thieno[2,3-d]-1-triazine-4-one, 3-H-thieno[2,3d]pyrimidin-4-one, 3-H-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-one, 2-thioxo-2,3-dihydro-1-H-thieno[3,2-d]pyrimidine-4-one, 2-methylthio-3H-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-one.
14. The compound of claim 1 wherein at least one R^6 is in the ortho position with respect to the group M.
15. The compound of claim 1 wherein R^6 is methoxy.
16. The compound of claim 1 wherein Z is a bond or an oxygen atom.
17. The compound of claim 1 wherein R^3 is selected from the group consisting of (i) phenyl which is optionally substituted by halogen, hydroxy, C_{1-3} alkoxy, C_{1-4} alkyl, cyano or trifluoromethyl, (ii) C_{3-7} cycloalkyl, (iii) C_{3-7} 2-cycloalkenyl, and (iv) C_{3-6} alk-2-en-1-yl.
18. The compound of claim 1 wherein R^3 represents phenyl.

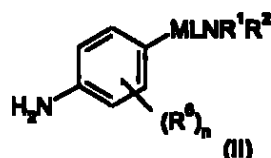
4B

22

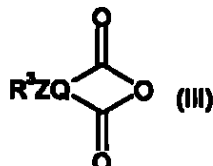
19. 3-[3-Methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-7-phenyl-3H-benzotriazin-4-one and physiologically acceptable acid addition salts thereof.
20. 3-[3-Methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-6-phenyl-3H-thienopyrimidin-4-one and physiologically acceptable acid addition salts thereof.
21. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 or a physiologically acceptable salt or solvate thereof and one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.
22. A compound of claim 1 or a physiologically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy.
23. A method of treating one or more Disorders which comprises administering to a mammal suffering from one or more of the Disorders an effective amount of a compound of claim 1 or a physiologically acceptable salt or solvate thereof.
24. The method of claim 23 wherein said Disorders are selected from the group consisting of obesity, diabetes, major depression, schizophrenia, sleep disorders, and anxiety.
25. The method of claim 23 wherein said mammal is a human.
26. The use of a compound of claim 1 in the manufacture of a therapeutic agent for the treatment of one or more of the Disorders.

44

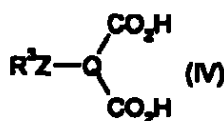
27. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y is a 5 membered ring containing two carbonyl groups comprising reacting an aniline of formula (II)



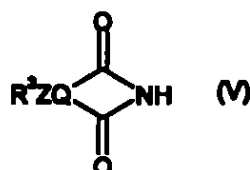
or a protected derivative thereof with an anhydride of formula (III)



an orthodicarboxylic acid of formula (IV)



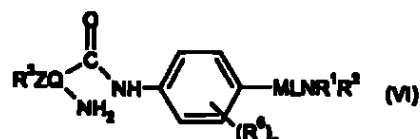
or an imide of formula (V)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , Z, Q, Y, M, and L are as defined in formula (I).

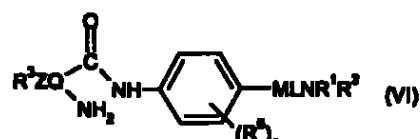
28. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y is a 5-membered ring containing a single carbonyl group comprising reducing a compound of formula (I) in which Y is a 5-membered ring containing 2 carbonyl groups.

29. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y is a 6-membered heterocycle comprising cyclisation of a compound of formula (VI)



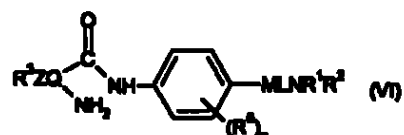
wherein R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 and R^2 have the meanings defined in formula (I).

30. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y is a pyrimidine-2,4-dione comprising reacting an amine of formula (VI)



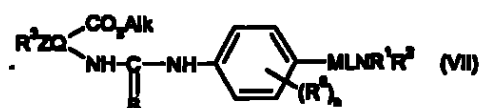
with a carboxylating agent and a base in an aprotic solvent and wherein R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 and R^2 have the meanings defined in formula (I).

31. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y is 1,2,3-triazin-4-one comprising diazotisation of a compound of formula (VI)



followed by treatment with a base and wherein R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 and R^2 have the meanings defined in formula (I).

32. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y is a pyrimidinone ring containing a thiocarbonyl group at the 2 position, comprising reacting a thiourea of formula (VII)

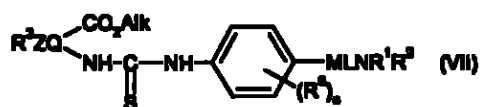


24

46

or a protected derivative thereof by heating said thiourea in a high boiling solvent and wherein R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 and R^2 have the meanings defined in formula (I), and Alk is C_{1-4} alkyl.

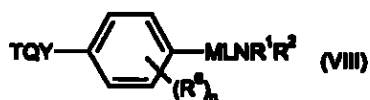
33. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y is a pyrimidinone having an alkylthio group in the 2 position comprising reacting a thiourea of formula (VII)



with an alkyl halide in a protic polar solvent and wherein R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 and R^2 have the meanings defined in formula (I) or are protected derivatives thereof and Alk is C_{1-4} alkyl.

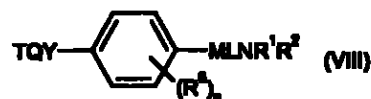
34. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Y is a pyrimidinone derivative, unsubstituted at the 2 position comprising reacting a corresponding pyrimidinone having an alkylthio group at the 2 position with Raney nickel in a solvent.

35. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 comprising reacting a compound of formula (VIII),



in which T is a leaving group, with a compound capable of introducing the group R^3Z , and wherein Q, Y, R^6 , n, M, L, R^1 and R^2 have the meanings defined in formula (I).

36. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Z is a bond and R^3 is an aryl group comprising reacting a compound of formula (VIII) in which T is a leaving group

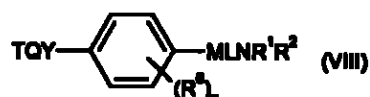


15

47

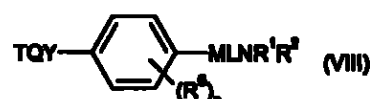
with (i) an arylboronic acid in a Suzuki coupling reaction or (ii) with an aryl-tin reagent in a Stille displacement reaction wherein Q, Y, R⁶, N, M, L, R², and R² have the meanings defined in formula (I).

37. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Z is a methylene group comprising treating a compound of formula (VIII) in which T is a leaving group



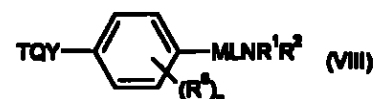
with an organo zinc or an organo manganese compound in the presence of a palladium catalyst, and wherein Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ and R² have the meanings defined in formula (I).

38. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 where Z is NH or NCH₃ comprising reacting a compound of formula (VIII) in which T is a leaving group



with an amine in the presence of a palladium catalyst under standard Buchwald conditions, and wherein Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ and R² have the meanings defined in formula (I).

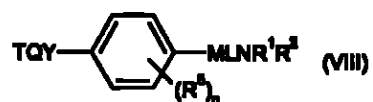
39. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Z is sulfur comprising reacting a compound of formula (VIII) in which T is a leaving group



with a thiol in the presence of a base, and wherein Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ and R² have the meanings defined in formula (I).

27

40. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 wherein Z is oxygen comprising reacting a compound of formula (VIII) in which T is a leaving group



with an alcohol in the presence of an alkali metal hydride and an aprotic solvent, and wherein Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ and R² have the meanings defined in formula (I).

41. The use of a compound of formula (I) to inhibit MCH-induced hyperglycemia by reducing MCH-induced hyperglucagonemia.

48

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente P32897 W0	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US02/32740	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.10.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15.10.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC : A61P 25/18, A61P 25/28 C07D257/12		
Solicitante SMITHKLINE BEECHMAN PLC		

1.	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3.	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
----	---

Fecha de presentación de la demanda 14.04.2003	Fecha de terminación de este reporte 19.08.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk elex Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 -3016	Funcionario autorizado Diederer, J Teléfono No. 31 70 340-1097

1. Bases del Reporte

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

Descripción, Páginas:

1-73 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-41 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐
 toda la solicitud internacional,
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 23-25, 41

porque:

- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.
 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar):

Ver hoja separada.

- ☒
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☒
 no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente), 4-41 (parcialmente)

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

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

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-41	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-41	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-22, 26-40	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Re Item III

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

Las reivindicaciones 1 y 4-41 fueron solamente buscadas en forma parcial durante la fase de búsqueda internacional y como consecuencia, el examen preliminar internacional se basó en la materia buscada restringida, i.e. compuestos de formula I (y sus respectivos usos y procesos) en los cuales M es O o CH₂ (ver reivindicación 2).

Las reivindicaciones 23-25, 41 se refieren a materia objeto considerada por esta autoridad estar cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no será formula opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re Item V

Declaración razonada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando tal declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

**D1: SAXENA S ET AL: 'ANTI-INFLAMATORY QUINAZOLINONES'
INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, XX, XX, vol.
53, no.2, March 1991 (1991-03), paginas 48-52, XP008012951
ISSN: 0250-474X
D2: PL-B-137227**

El documento D1 revela compuestos de quinazolininas anti-inflamatorias. Los compuestos IV (Tabla I) son los más cercanos a la presente solicitud. Consisten de un núcleo quinazolina (QY en la reivindicación 1), un grupo fenilo conectado a la quinazolina, un enlace éter (M=O, L=cadena alquilenos de 3 miembros, ver reivindicación 1), R¹= cualquiera de piperidina o morfina (NR₁R₂ en la reivindicación 1 puede ser un anillo heterocíclico). La diferencia de lo revelado con la presente solicitud es ZR₃. En la presente solicitud Z puede ser un enlace y R₃ tiene que ser una estructura cíclica o un grupo alquilenos. D1 solamente enseña H o Br como sustituyentes sobre el anillo fenil quinazolina. Para una persona versada en el arte no es obvio cambiar uno de estos dos sustituyentes en un sustituyente cíclico.

El documento D2 revela isoindol-1,3-dionas anti-depresivas. Estos compuestos, cuando se comparan con los compuestos de la presente solicitud, también difieren en la definición de ZR3. En la revelación de D2, solamente grupos metilo son sustituidos en el grupo heterocíclico. Para una persona versada en el arte no es obvio cambiar tal sustituyente metilo en un grupo cíclico o alquénilo.

Por lo tanto se considera que la presente solicitud (considerando el alcance restringido, ver ítem III) es novedosa e inventiva.

PATENT COOPERATION TREATY

10/1/2003

53

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Levy, David J.
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Prop. Dept.
Five Moore Drive
Research Triangle Park, NC 27709
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

AUG 29 2003

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

19.08.2003

Applicant's or agent's file reference
P32897WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/2740

International filing date (day/month/year)
16.10.2002

Priority date (day/month/year)
15.10.2001

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM PLC et al

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

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/801).

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 3818 Postfach 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 TX: 31 881 spo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



55

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P32897WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA18)	
International application No. PCT/US02/32740	International filing date (day/month/year) 15.10.2002	Priority date (day/month/year) 15.10.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC G07D257/12		
Applicant SMITHKLINE BEECHAM PLC et al		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 14.04.2003	Date of completion of this report 19.08.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 6518 Patentien 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 apo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Diaderen, J Telephone No. +31 70 340-1097 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REP RT**

International application No. **PCT/US02/32740**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-73 as originally filed

Claims, Numbers

1-41 as originally filed

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

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

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
 - ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.9(b)).
 - ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 - ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 - ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
4. The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages:
 - ☐ the claims, Nos.:
 - ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/32740**

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 23-25,41

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1 (partially), 4-41 (partially)

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

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-41
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-41
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22,26-40
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

Claims 1 and 4-41 were only partially searched during the international search phase and as a consequence, the international preliminary examination is based on the restricted search subject, i.e. compounds of formula I (and their respective uses and processes) in which M is O or CH₂ (see claim 2).

Claims 23-25, 41 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following document/s/:

- D1: SAXENA S ET AL: 'ANTI-INFLAMMATORY QUINAZOLINONES'
INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, XX, XX, vol.
53, no. 2, March 1991 (1991-03), pages 48-52, XP008012951 ISSN:
0250-474X
D2: PL-B-137227

Document D1 discloses anti-inflammatory quinazolines compounds. Compounds IV (Table I) are the closest to the present application. They consist of a quinazoline nucleus (QY in claim 1), a phenyl group connected to the quinazoline, an ether linkage (M=O, L=3-membered alkylene chain, see claim 1), R¹=either piperidine or morpholine (NR¹R² in claim 1 can be heterocyclic ring). The difference of the disclosure with the present application is ZR³. In the present application Z might be a bond and R³ has to be a cyclic structure or an alkenyl group. D1 only shows H or Br as substituents on the quinazoline phenyl ring. For a man skilled in the art it is not obvious to change one of these two substituents in a cyclic substituent.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/32740

Document D2 discloses anti-depressant isoindole-1,3-diones. These compounds, when compared with the compounds of the present application, also differ in the definition of ZR3. In the disclosure of D2, only methyl groups are substituted at the heterocyclic group. For a man skilled in the art it is not obvious to change such a methyl substituent in a cyclic or alkenyl group.

It is therefore considered that the present application (taking into account the restricted scope, see item III) is considered novel and inventive.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

60

**DERIVADOS DE LACTAMA COMO ANTAGONISTAS PARA RECEPTORES
11CBY HUMANOS**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

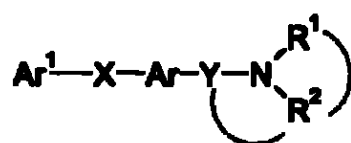
La invención proporciona de esta manera los compuestos de la fórmula (I), una sal, o solvato de los mismos.

62

DERIVADOS DE LACTAMA COMO ANTAGONISTAS PARA RECEPTORES 11CBY HUMANOS

Esta invención se refiere a nuevos derivados de lactama que son antagonistas en los receptores 11CBY humanos, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a sus usos en terapia.

WO 01/21577 (Takeda) se refiere a un compuesto de la fórmula



10

en donde Ar^1 es un grupo cíclico que puede tener sustituyentes, X es un separador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos, Y es un enlace o un separador que tiene una cadena principal de 1 a 6 átomos, Ar es un anillo aromático monocíclico que puede condensarse con un anillo no aromático de 4 a 8 miembros, y puede tener más sustituyentes; R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarburo que puede tener sustituyentes; R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente pueden formar un nitrógeno que contiene anillo hetero que puede tener sustituyentes; R^2 puede formar un anillo espiral junto con Ar; o R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente puede formar un nitrógeno que contiene anillo hetero que puede tener sustituyentes; o una sal de los mismos; y cuyos compuestos son antagonistas de una hormona

20

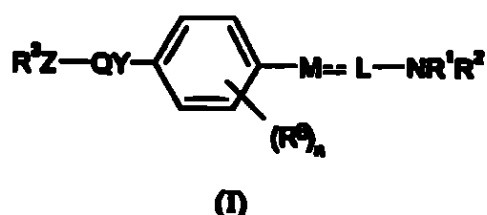
concentradora de melanina. Tales compuestos se sugiere que son útiles para prevenir o tratar la obesidad.

Ahora hemos encontrado un nuevo grupo de compuestos que muestran una configuración útil de actividad como antagonistas de receptor 11CBy humano (también referido como HCMR1) descrito en Nature 400, 261-265 (1999).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona de esta manera los compuestos de la

10 fórmula (I)



una sal o solvato de los mismos, en donde

M es un grupo seleccionado del grupo que consiste de O, S, C=O, NH y CH₂;

15 L es una cadena de alquileo de 2 o 3 miembros;

en donde M-L juntos pueden sustituirse opcionalmente por al menos una porción seleccionada del grupo que consiste de metilo, etilo, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₃;

(i) R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo ramificado o recto C₁₋₈ que puede sustituirse opcionalmente por fenilo, y cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente

sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆;

o (ii) R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros y dicho anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo y de uno a cuatro alquilo C₁₋₃;

10 cada R^b es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₃, halo, alqueno C₂₋₃, bencilo, y -C(R^a)NOR^b, en donde R^a y R^b cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoximetilo, metoximetoxilo, y metoxietoxilo; y n es 1, 2, 3 o 4;

15 QY es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico en donde Q y Y cada uno son un anillo de dicho grupo heterocíclico fusionado bicíclico, en donde dicho anillo Y contiene de 1 a 3 nitrógenos y se une al anillo fenilo de la fórmula (I) por medio de un átomo de nitrógeno, y dicho anillo Q es un anillo heterocíclico o anillo de 5 o 6 miembros que tiene un grupo
20 ZR³; Z se une al anillo Q;

Z se selecciona del grupo que consiste de un enlace directo, NH, NCH₃, O, S o CH₂; y

R³ es un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, alqu-2-en-il-ilo, cicloalquilo y cicloalqu-2-en-1-ilo y en donde dicho arilo, alqu-2-en-1-ilo, cicloalquilo, y cicloalqu-2-en-1-ilo se sustituyen
25

opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo C₁₋₃, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, ciano, trifluorometilo, y metiltilio.

La invención también incluye las modalidades para (i) una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (ii) el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una formulación farmacéutica que comprende la fórmula (I) en terapia, y (iii) procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (I).

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente invención, al menos que se establezca de otra forma, las referencias a sales, incluyen tanto sales fisiológicamente aceptables como sales no fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la invención incluye todos los solvatos.

Según se utiliza en la presente, "un compuesto de la invención" o un compuesto de la fórmula (I) significa un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

Según se utiliza en la presente, el término "opcionalmente" significa que el (los) caso (s) subsecuentemente descrito (s) pueden o no pueden ocurrir, e incluye tanto el (los) caso (s) que ocurre (n) como los casos que no ocurren.

El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo (por ejemplo, alcoxi, alquilamino, etc.) se refiere a un grupo alquilo ramificado

o recto. Dicho alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono al menos que se especifique de otra forma. Los ejemplos de tales grupos alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo.

- 5 El término "alqu-2-en-1-ilo" se refiere a un grupo alqu-2-en-1-ilo C_{3-6} ramificado o recto.

- El término "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos monocíclicos no aromáticos que tienen 3 a 7 átomos de carbono que pueden sustituirse por una porción seleccionada del grupo que consiste de
10 hidroxil, alcoxi C_{1-3} , y halo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo al menos que se establezca de otra forma.

El término "cicloalqu-2-en-1-ilo" se refiere a un grupo C_{6-7} cicloalqu-2-en-1-ilo.

- 15 El término "arilo" preferentemente se refiere a fenilo, pero también incluye anillos arilo fusionado tal como naftilo.

- Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a un sistema anular compuesto de C y al menos otro átomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S. Los heterociclos pueden o no pueden ser
20 heteroaromáticos según se define abajo. En otras palabras, los heteroaromáticos son heterociclos, pero todos los heterociclos no son heteroaromáticos.

- El término "heteroarilo" y "heteroaromático" se refieren a un sistema de anillo aromático bicíclico o monocíclico compuesto de C y al
25 menos otro átomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S.

66

Los términos "miembros" (y variantes de los mismos, por ejemplo, "de miembros") en el contexto de grupos heteroarilo y heterocíclico se refieren al total de átomos, carbono y heteroátomos (N, O y/o S) que forman el anillo. De esta manera, un ejemplo de un anillo heterocíclico de 6 miembros es piperidina y un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros es piridina.

En la fórmula (I), M se selecciona del grupo que consiste de O, S, C=O, NH, y CH₂. Preferentemente M es O o CH₂. Más preferentemente, M es O.

10 L de la fórmula (I) es una cadena de alquileo de 2 a 3 miembros (es decir, (CH₂)₂ o (CH₂)₃). Preferentemente, L es (CH₂)₂. Cuando el grupo L se une al anillo fenilo de la fórmula (I) por medio de un sustituyente R⁶, dicho R⁶ se ubica en la posición orto para el grupo M. Los ejemplos de la estructura bicíclica resultante incluyen 1,4-benzodioxano; 15 benzopirano; 1,2-dihidrobenezopirano; 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; y 1,2-dihidronaftaleno.

En la fórmula (I), en (i) R¹ y R² cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo ramificado o recto C₁₋₆ que puede sustituirse opcionalmente por fenilo, y 20 cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₆. Cuando R¹ y R² independientemente representan alquilo C₁₋₆, entonces los ejemplos preferidos de tales grupos R¹ y R² incluyen metilo e isopropilo.

Alternativamente, en (ii) R¹ y R² junto con el átomo de 25 nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros o

68

un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros (conteniendo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S), en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros y dicho anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros se sustituyen opcionalmente con un sustituyente
5 seleccionado del grupo que consiste de fenilo y de uno a cuatro alquilo C₁.

3-

Cuando R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen o enlazan forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros, los ejemplos de tales anillos incluyen azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo,
10 cuyos anillos pueden sustituirse por grupos 1-4 metilo o un grupo fenilo (por ejemplo, pirrolidinilo, 2-metilpirrolidinilo, 2,5-dimetil-pirrolidinilo, piperidilo, 2-metilpiperidinilo, 2,6-dimetilpiperidinilo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo o 4-fenilpiperidinilo).

Cuando R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno forman un
15 anillo heterocíclico de puente, los ejemplos de tales grupos incluyen 7-aza-biciclo [2.2.1]hept-7-il o 2-aza-bicíclico [2.2.2] oct-8-ilo.

Preferentemente, el grupo NR¹R² es un grupo amino terciario; más preferentemente un anillo heterocíclico 4-8 miembros que puede sustituirse por 1-4 grupos metilo; o un heterociclo de 5- o 6- miembros
20 opcionalmente sustituido. En la modalidad más preferida de la invención, NR¹R² es un grupo pirrolidinilo.

Cada R^a es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo C₁₋₂, alcoxil C₁₋₃, halo, alquenilo C₂₋₃, bencilo, y -C(R^a)NOR^b, en donde R^a y R^b se
25 seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste

hidrógeno, metilo, metoximetilo, metoximetoxi, y metoxietoxi. Típicamente, R^6 es un sustituyente del anillo fenilo de la fórmula (I) que se ubica preferentemente en la posición orto en relación al sustituyente M. Los ejemplos preferidos de R^6 incluyen hidroxil, metoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, y metoximetilo. Más preferentemente, R^6 es metoxilo. En la fórmula, n es 1, 2, 3 o 4.

QY es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico en donde Q y Y son cada uno un anillo de dicho grupo heterocíclico fusionado bicíclico, en donde dicho anillo Y contiene de 1 a 3 nitrógenos y se une al anillo fenilo de la fórmula (I) a través de un nitrógeno, y dicho anillo Q es un heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros que tiene un grupo ZR^9 unido al anillo Q.

El grupo heterocíclico bicíclico fusionado QY es preferentemente un sistema heterocíclico bicíclico 5,5; 5,6; 6,5; o 6,6.

En el grupo QY, Q es convenientemente un anillo aromático tal como benceno, tiofeno, furano o piridina. Y, en QY, se une por medio de un átomo de nitrógeno en el mismo al resto de la molécula en la fórmula (I) y opcionalmente contiene un adicional de 1 o 2 átomos de nitrógeno. Preferentemente, el anillo también contiene un grupo carbonilo adyacente al átomo de nitrógeno de unión.

Cuando Y es un anillo de 5 miembros, contiene ya sea dos grupos carbonilo o un grupo metileno y un carbonilo, además del átomo de nitrógeno. Cuando Y es un anillo de 5 miembros, entonces preferentemente Q es un anillo benceno, y más preferentemente QY es una isoindol-1,3-diona.

Cuando Y es un anillo de 6 miembros, preferentemente contiene un grupo carbonilo y ya sea dos átomos de nitrógeno adicionales o un nitrógeno adicional único y una porción seleccionada del grupo que consiste de carbonilo, tiocarbonilo, y metilideno. Dicha porción puede
5 sustituirse opcionalmente por un miembro seleccionado del grupo que consiste de metilo, metoxi, metiltio, y S(O)CH₃. Cuando Y es un anillo de 6 miembros, Q es preferentemente un anillo tiofeno o benceno.

Los ejemplos de grupos QY adecuados incluyen isoindol-1,3-diona, 2,3-dihidro-isoindol-1,3-ona, 3-H-benzo[d](1,2,3)triazin-4-ona, 3-H-
10 quinazolin-4-ona, 1-H-quinazolina-2,4-diona, 3-H-tieno[2,3-d]-1-triazina-4-ona, 3-H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona, 3-H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona, 2-tioxo-2,3-dihidro-1-H-tieno[3,2-d]pirimidina-4-ona, 2-metilsulfanil-3H-tieno[3,2-d] pirimidin-4-ona.

Z se selecciona del grupo que consiste de un enlace directo,
15 NH, OCH₃, O, S, y CH₂. Preferentemente, los ejemplos de grupos Z adecuados incluyen un enlace, oxígeno, azufre, CH₂ o NH. Más preferentemente, el grupo Z es un enlace o un átomo de oxígeno.

R³ es un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, alqu-2-en-1-ilo, cicloalquilo y cicloalqu-2-en-1-ilo y en donde dicho arilo,
20 alqu-2-en-1-ilo, cicloalquilo y cicloalqu-2-en-1-ilo se sustituyen opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo C₁₋₃, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, alcoxi C₁₋₃, clano, trifluorometilo, y metiltio. Los ejemplos de grupos R³ adecuados incluyen fenilo opcionalmente sustituido
25 por uno o dos grupos seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro

o bromo), hidroxí, alcoxi C₁₋₃ (por ejemplo, metoxi), alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, y haloalquilos tales como trifluorometilo), y ciano. También, R³ puede ser cicloalquilo C₅₋₇ (por ejemplo, ciclohexilo), cicloalqu-2-en-ilo C₅₋₇ (por ejemplo, ciclohex-2-en-1-ilo o ciclopent-2-en-1-ilo), o alqu-2-en-1-ilo C₃₋₆ (por ejemplo, 3-metil-prop-2-en-1-ilo o 2-metil-prop-2-en-ilo). Preferentemente, el grupo R³ es fenilo o un grupo fenilo sustituido; y más preferentemente R³ es fenilo.

Los ejemplos de los compuestos preferidos adecuados de acuerdo a la invención incluyen aquellos descritos en los Ejemplos en la presente.

Específicamente, los compuestos más preferidos de la invención incluyen: 3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-7-fenil-3H-benzo[d][1,2,3,]triazin-4-ona; 3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona; y las sales de adición ácidas fisiológicamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) forman sales de adición ácidas y pueden dosificarse como tales. Para utilizarse en medicina, las sales de adición ácidas de un compuesto de la fórmula (I) serán aquellas formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente aceptables. Los ejemplos de tales ácidos incluyen hidrocórico, hidrobromico, fosfórico, acético, ascórbico, benzoico, cítrico, fumárico, láctico, maléico, mandélico, metanosulfónico, salicílico, succínico, y tartárico.

Otras sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula (I) sin embargo, pueden ser útiles en la preparación y/o aislamiento de un compuesto de la fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo

y se contemplan por ser parte de la invención en la presente.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas de un receptor 11CBy humano descrito en Nature, 400, 261-265 (1999). De acuerdo con lo anterior, estos compuestos se cree que tienen un papel en el tratamiento (prevención, profilaxis, alivio, o corrección) de disfunciones o enfermedades, incluyendo, pero no limitándose a, infecciones tales como infecciones virales, de protozoarios, fúngicas y bacterianas, particularmente la infección originada por HIV-1 o HIV-2; dolor; cánceres; diabetes; obesidad; anormalidades de alimentación, tales como anorexia y bulimia; anormalidades de bebida (demasiado o poco consumo de líquidos); asma; enfermedad de Parkinson; falla de corazón tanto congestiva como aguda; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; pectoris angina; infarto del miocardio; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; desórdenes neurológicos y psiquiátricos, incluyendo la ansiedad, esquizofrenia, depresión (principal), depresión maniaca (depresión bi-polar), delirio, demencia, y/o retraso mental severo; y disquinesias (tales como enfermedad de Huntington o síndrome de Gilles de la Tourette, entre otras), de aquí en adelante todas las condiciones anteriores (enfermedades, disfunciones, anormalidades, etc.) se refieren en la presente como "los Desórdenes". Preferentemente, este aspecto de la invención se proporciona para el tratamiento (incluyendo profilaxis) de uno o más de los Desórdenes seleccionados de diabetes, depresión principal, depresión maniaca (depresión bipolar), ansiedad, esquizofrenia y desórdenes de sueño. Entre esos desórdenes preferidos se encuentran la obesidad, diabetes (especialmente diabetes mellitus), depresión principal,

y la ansiedad.

Se ha reportado que la sobre expresión del gen HCM en ratón se asocia con la obesidad y resistencia de insulina (Ludwig DS *et al.* Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2001 107(3): 379-386). Los datos *in vitro* revelaron que la HCM estimula la secreción de insulina tanto en las estirpes de célula CRI-G1 como RINm5F (Tadayyon M *et al.* Expression of melanin-concentrating hormone receptors in insulin-producing cells: MCH stimulates insulin release in RINm5F and CRI-G1 cell-lines. BBRC 2000 275:709-712).

En esta patente también describimos que sorprendentemente la HCM contribuye a la regulación de glucosa de sangre al aumentar los niveles de glucagon plasma en ratas instrumentadas concientes. Además, reivindicamos el uso de antagonistas 11CBy para inhibir la hiperglicemia inducida por la HCM al reducir la hiperglucagonemia inducida por la HCM. De esta manera, además de otras implicaciones importantes de los antagonistas 11CBy en obesidad e indicaciones neurológicas, tales antagonistas tendrán implicación terapéutica para el tratamiento de diabetes mellitus.

La administración de tales compuestos a un mamífero puede ser a manera de administración oral (incluyendo sub-lingual), parenteral, nasal, rectal o transdérmica. Una cantidad eficaz para tratar los Desórdenes en la presente anteriormente descritos depende de los factores usuales tales como la naturaleza y la severidad de los desórdenes a tratar y el peso del mamífero. Sin embargo, una dosis de unidad

normalmente contendrá 1 a 1000 mg, adecuadamente 1 a 500 mg, por ejemplo, una cantidad en el rango de desde 2 a 400 mg tal como 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 y 400 mg del compuesto activo. Las dosis de unidad normalmente se administrarán una vez o más de una vez por día, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, más usualmente 1 a 4 veces al día, de tal forma que la dosis diaria total se encuentran normalmente en el rango, para un adulto de 70 kg de 1 a 1000 mg, por ejemplo 1 a 500 mg, es decir, en el rango de aproximadamente 0.01 a 15 mg/kg/día, más usualmente 0.1 a 6 mg/kg/día, por ejemplo, 1 a 6 mg/kg/día.

10 Preferentemente se prefiere que los compuestos de la fórmula (I) y o sales fisiológicamente aceptables o solvatos de los mismos se administren en la forma de una composición de dosis de unidad, tal como una dosis de unidad de composición oral (incluyendo sub-lingual), nasal, rectal, local o parenteral (especialmente intravenosa).

15 Tales composiciones se preparan por mezcla y se adaptan adecuadamente para la administración parenteral u oral, y como tal pueden encontrarse en la forma de tabletas, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones inyectables e infusibles o suspensiones o supositorios. Se prefieren las
20 composiciones oralmente administrables, en particular en forma de composiciones orales, ya que son más convenientes para uso general.

 Las tabletas y cápsulas para la administración oral se presentan usualmente en una dosis de unidad y contienen excipientes convencionales tales como aglutinantes, materiales de relleno, diluyentes,
25 agentes formadores de tabletas, lubricantes, desintegradores, colorantes,

saborizantes, y agentes de humectación. Las tabletas pueden revestirse de acuerdo a los métodos bien conocidos en la materia. Los materiales de relleno adecuados para utilizarse incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los desintegradores adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como glicolato de almidón de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes de humectación farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sulfato de laurilo de sodio.

Estas composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales para mezclar, rellenar, formar tabletas o lo similar. Las operaciones de mezclado repetidas pueden utilizarse para distribuir el agente activo a lo largo de aquellas composiciones empleando grandes cantidades de materiales de relleno. Tales operaciones, por supuesto, son convencionales en la materia.

Las preparaciones líquidas orales pueden encontrarse en la forma de, por ejemplo, suspensiones aceitosas o acuosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de utilizarse. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, celulosa de metilo, gelatina, hidroxietilcelulosa, celulosa de carboximetilo, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificadores, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitan, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado,

75

ésteres aceitosos tales como ésteres de glicerina, glicol de propileno, o alcohol de etilo; conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de propilo o metilo o ácido ascórbico; y si se desean agentes colorantes o saborizantes convencionales.

5 Las formulaciones orales también incluyen las formulaciones de liberación sostenida convencionales, tales como las tabletas o gránulos que tienen un revestimiento entérico.

Para la administración parenteral, las formas de dosis de unidad fluida se preparan conteniendo el compuesto y un vehículo estéril.

10 El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, puede ya sea suspenderse o disolverse. Las soluciones parenterales normalmente se preparan al disolver el compuesto en un vehículo y filtro esterilizándose antes de rellenarse en un frasco adecuado o ampollita y sellarse. Ventajosamente, los adyuvantes tales como una anestesia local,
15 conservadores y agentes reguladores también se disuelven en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de rellenarse en el frasco y el agua removerse bajo vacío.

Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente en la misma manera excepto que el compuesto se suspende en el vehículo
20 en lugar de disolverse y se esteriliza por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. Ventajosamente, un agente tensoactivo o agente humectante se incluye en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.

Así como lo es en la práctica común, las composiciones
25 usualmente se acompañarán por instrucciones impresas o escritas para

77

utilizarse en el tratamiento médico interesado.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o junto con otros compuestos, tales como compuestos terapéuticos.

No se esperan efectos toxicológicos adversos para los
5 compuestos de la invención, cuando se administran de acuerdo con la invención.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para utilizarse en el tratamiento y/o profilaxis de uno o más de los Desórdenes la cual
10 comprende un compuesto de esta invención, o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

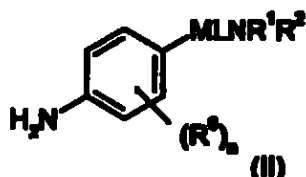
La presente invención también proporciona un método de tratamiento y/o profilaxis de uno o más de los Desórdenes comprendiendo
15 administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad profiláctica o eficaz de un compuesto de la invención, o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de esta invención, o una sal fisiológicamente aceptable o solvato de la misma, para la elaboración de un medicamento para el
20 tratamiento y/o profilaxis de uno o más de los Desórdenes. Todavía en un aspecto más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal fisiológicamente aceptable o solvato, del mismo como un agente terapéutico; en particular, para el tratamiento y/o profilaxis de uno o más
25 de los Desórdenes.

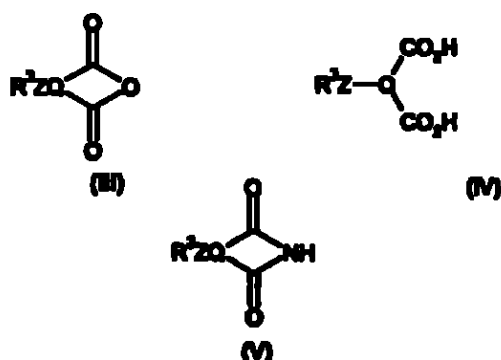
77

Un aspecto adicional de la invención proporciona los procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I). Al menos que se establezca de otra forma, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , Z, Q, Y, M y L son según se define en la fórmula (I).

5 De esta manera, los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un anillo de 5 miembros que contiene dos grupos carbonilo pueden prepararse por reacción de una anilina de la fórmula (II)



10 en donde R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos con anhídrido adecuado (III), ácido ortodicarboxílico (IV) o imida (V) establecidos abajo



en donde R^3 , Z y Q tienen los mismos significados en la fórmula (I), bajo condiciones convencionales para la formación del grupo imida requerido Y.

15 La reacción se lleva a cabo utilizando un agente de

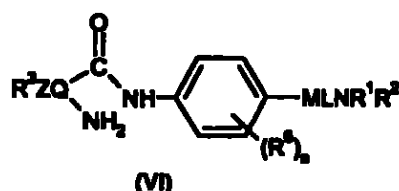
79

80

acoplamiento, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida, convenientemente sobre un soporte de resina, en un solvente adecuado tal como un halohidrocarburo, por ejemplo, diclorometano o una amida tal como N,N-dimetilformamida o una mezcla de la misma y opcionalmente en la presencia de una base orgánica terciaria tal como 4-dimetilaminopiridina o dietilisopropilamina, la cual también se encuentra convenientemente sobre un soporte de resina.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un anillo de 5 miembros que contiene un grupo carbonilo único pueden prepararse por reducción del compuesto correspondiente de la fórmula (I) en donde Y es un anillo de 5 miembros que contiene 2 grupos carbonilo, utilizando un proceso de reducción de dos etapas convencional. Por ejemplo, la reducción con un hidruro adecuado tal como un borohidruro seguido por el tratamiento con un donador de hidrógeno tal como trietilsilano en la presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un heterociclo de 6 miembros pueden prepararse por ciclización del compuesto de la fórmula (VI)



en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I). De esta manera, los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es una porción de pirimidin-4-ona pueden prepararse al calentar un

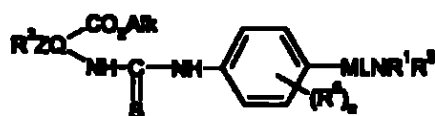
80

compuesto de la fórmula (VI) con ácido fórmico o un ortoéster adecuado, por ejemplo, trietilortoformato en un solvente adecuado tal como un halohidrocarburo, por ejemplo, dicloroetano seguido por el tratamiento con una base fuerte tal como 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ona (DBU).

5 Los compuestos de la fórmula (I), en donde Y es una pirimidina-2,4-diona pueden prepararse al tratar la amina (VI) con un agente carboxilante tal como carbonildiimidazol y una base fuerte tal como DBU en un solvente aprótico adecuado tal como dicloroetano.

10 Los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es una 1,2,3-triazin-4-ona pueden prepararse por diazotización del compuesto de la fórmula (VI) seguido por el tratamiento con una base fuerte, tal como DBU. De esta manera, la reacción puede llevarse a cabo al reaccionar una solución de amina (VI) en un solvente tal como diclorometano con un nitrito de alquilo, por ejemplo, nitrito de amilo o butilo, en la presencia de un
15 ácido carboxílico orgánico adecuado, por ejemplo, ácido trifluoroacético seguido por la adición de la base fuerte.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un anillo de pirimidina que contiene un grupo tiocarbonilo o un sustituyente alquiltio en la posición 2 puede prepararse de la tiourea (VII)



(VII)

20

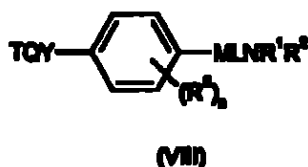
en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos y Alk es alquilo C_1 .

4. De esta manera, los compuestos de la fórmula (I) en donde Y contiene un grupo 2-tiocarbonilo pueden prepararse al calentar la tiourea (VII) en un solvente de ebullición alta adecuado tal como un hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno.

5 Los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno, el grupo en la posición 2 puede prepararse por reacción de compuesto (VII) con el haluro de alquilo adecuado en un solvente polar aprótico tal como DMF y en la presencia de una base adecuada como una amina terciaria o un carbonato de tierra de metal alcalino o álcali, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un derivado de pirimidinona, no sustituida en la posición 2 pueden prepararse de la pirimidinona que tiene un grupo alquiltio en la posición 2 por reacción con níquel Raney en un solvente tal como un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (VIII)



en donde Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I) o un grupo convertible a los mismos y T es un grupo de salida o desplazable, por ejemplo, halógeno, con un compuesto capaz de introducir el grupo R³Z.

De esta manera, los compuestos de la fórmula (I) en donde Z es un enlace y R^3 es un grupo arilo pueden prepararse del haluro de la fórmula (VIII) con el ácido arilborónico adecuado utilizando una reacción de acoplamiento Suzuki o con el reactivo de arilo-estaño adecuado utilizando una reacción de desplazamiento Stille.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Z es un grupo metileno pueden prepararse al tratar un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de órgano magnesio u órgano zinc adecuado en la presencia de un catalizador de paladio. La reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico tal como un éter (por ejemplo, THF) y el compuesto de órgano magnesio u órgano zinc es uno capaz de introducir el grupo R^3CH_2 .

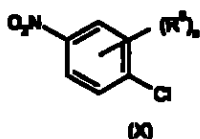
Los compuestos de la fórmula (I) en donde Z es NH o NCH_3 pueden prepararse al reaccionar el haluro de la fórmula (VIII) con la amina adecuada R^3NH_2 o R^3NHCH_3 en la presencia de un catalizador de paladio bajo condiciones Buchwald estándares.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Z es azufre pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) con el tior R^3SH en la presencia de una base adecuada tal como un hidruro de metal alcali en un solvente aprótico tal como un éter, por ejemplo, THF. De igual forma, los compuestos de la fórmula (I) en donde Z es oxígeno pueden prepararse por la reacción del compuesto de la fórmula (VIII) con el compuesto R^3OH en la presencia de un hidruro de metal alcali y un solvente aprótico, por ejemplo, DMF.

Las anilinas de la fórmula (II) son ya sea compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos descritos para

preparar los compuestos conocidos. De esta manera, los compuestos de la fórmula (II) en donde L y $(R^6)_n$ son para formar un grupo cíclico según se define en la fórmula (I) pueden prepararse utilizando los procedimientos descritos en WO 01/2577 A2.

- 5 Los compuestos de la fórmula (II) en donde M es O o S pueden prepararse por reacción del nitroclorobenceno (X).



en donde R^6 y n tienen los significados definidos en la fórmula (I) o es un grupo convertible a los mismos, con el compuesto (XI)

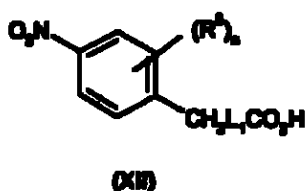


10

en donde M es O o S y L, R^1 y R^2 tienen el significado definido en la fórmula (I) o R^1 y R^2 son derivados protegidos de los mismos, en la presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio en un solvente aprótico polar tal como DMF, seguido por la reducción del grupo nitro a amino utilizando los medios convencionales tales como hidrógeno y un catalizador de paladio o cloruro de amonio y hierro.

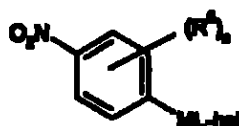
15

Los compuestos de la fórmula (II) en donde M es CH_2 pueden prepararse al reaccionar un derivado activado del ácido (XII)



en donde R^0 y n tienen los significados según se define en la fórmula (I) y L_1 es una cadena de alquileo de 1 o 2 miembros con la amina HNR^1R^2 en donde R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I) seguido por la reducción de la amida resultante con boro en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano y después la reducción del grupo nitro utilizando los procedimientos convencionales según se documenta anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por alquilación del amino R^1R^2NH en donde R^1 y R^2 tienen el significado definido en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos por reacción con un compuesto de la fórmula (XIII)



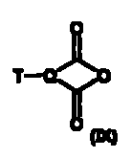
(XIII)

en donde R^0 , n , M y L tienen los significados definidos en la fórmula (I) y hal es un halógeno en la presencia de una base adecuada y un solvente polar tal como DMF, y generación subsecuente del grupo amino primario requerido por la reacción del grupo nitro correspondiente utilizando un procedimiento convencional.

Los compuestos de la fórmula (X), (XI), (XII) y (XIII) son ya sea compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos análogos a aquellos utilizados para preparar los compuestos conocidos.

El anhídrido (III) es ya sea un compuesto conocido o puede prepararse por métodos análogos a aquellos descritos para preparar los compuestos conocidos. De esta manera, los compuestos pueden

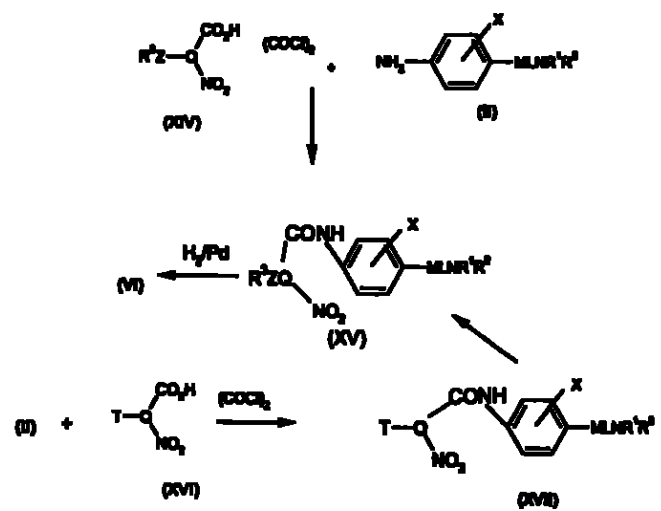
prepararse del anhídrido (IX).



en donde Q tiene el significado en la fórmula (I) y T es un grupo de salida, utilizando las mismas condiciones de reacción para introducir el grupo R³Z según se describe anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de los compuestos de la fórmula (VIII).

El ácido orto dicarboxílico (IV) y la imida (IV) también pueden prepararse en una manera análoga a aquella para preparar el anhídrido (III) del compuesto de la fórmula (IX).

Los compuestos de la fórmula (VI) pueden prepararse por el proceso señalado abajo en donde



En las fórmulas anteriores, los grupos M, L, R¹, R², R³, R⁶, n, Z y Q tienen el significado definido en la fórmula (I) y T es un grupo desplazable según se define en la fórmula (VIII).

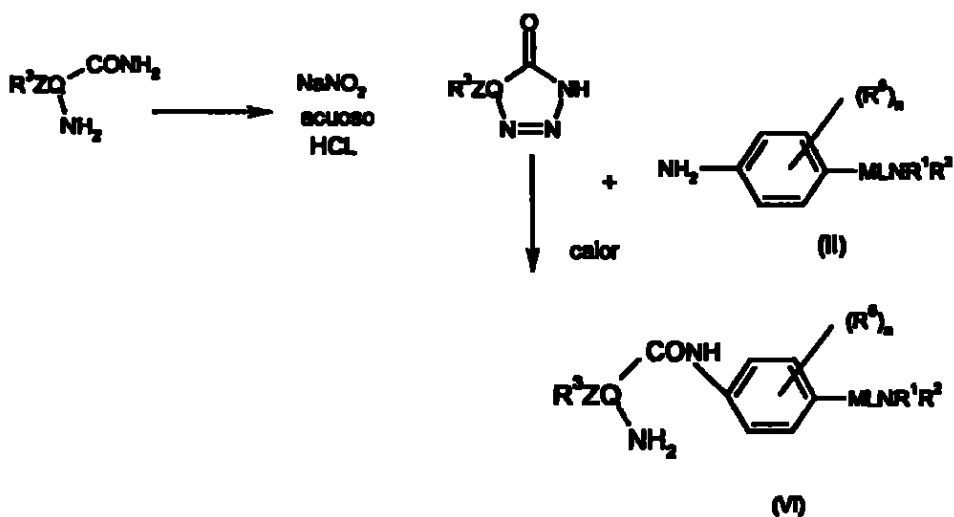
La condensación de un derivado activado, por ejemplo, cloruro ácido de los ácidos (XIV) o (XVI) con la amina (II) para dar amidas (XV) y (XVII) puede llevarse a cabo bajo condiciones convencionales para preparar amida de las anilinas y un ácido carboxílico.

5 Los compuestos de la fórmula (XVII) pueden convertirse en el compuesto requerido (XV) utilizando las condiciones anteriormente descritas para convertir un compuesto de la fórmula (VIII) en un compuesto de la fórmula (I).

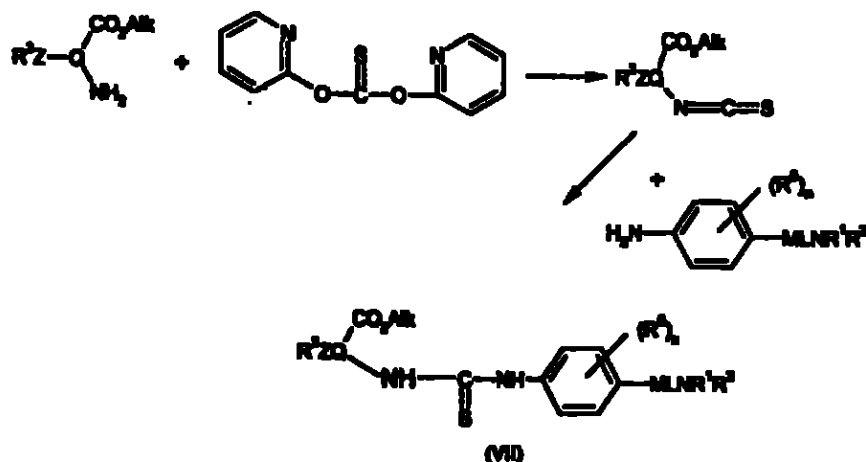
10 El ácido carboxílico (XIV) puede prepararse del ácido carboxílico correspondiente (XVI) o un derivado protegido del mismo por las condiciones previamente descritas anteriormente para introducir el grupo R^3Z por desplazamiento del grupo T.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (VI) pueden prepararse mediante el proceso señalado abajo en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Z, Q, M y L son según se define en la fórmula (I).

15

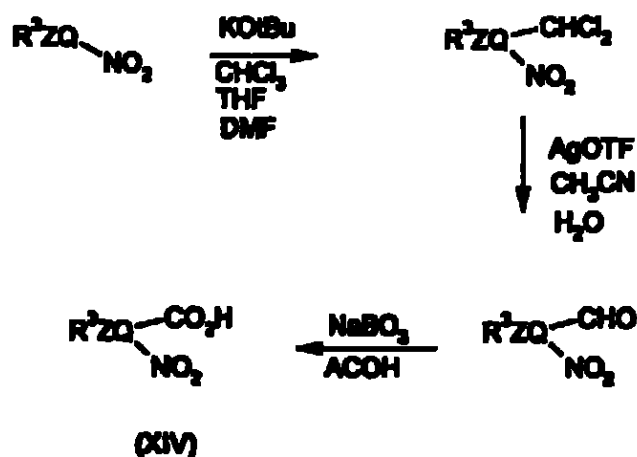


Los compuestos de la fórmula (VII) pueden prepararse mediante el proceso según se señala abajo en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , Z, Q, M y L son según se definen en la fórmula (I), y Alk es alquilo C_{1-4} .



5 Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden prepararse de la anilina (II) y el anhídrido (IX) o ácido carboxílico (XVI) utilizando los procesos generales descritos anteriormente para preparar los compuestos correspondientes de la fórmula (I) de la anilina (II).

10 Los ácidos de la fórmula (XIV) son ya sea compuestos conocidos o pueden prepararse por procesos análogos a aquellos utilizados para preparar los compuestos conocidos. Alternativamente, pueden prepararse por el proceso señalado abajo en donde R^3 , Z y Q son según se definen en la fórmula (I).



En los procesos anteriores, se apreciará que puede ser necesario llevar a cabo las reacciones en donde uno o más de los grupos R³, Z, Q, X, M, L, R⁶, R¹ o R² puede necesitarse que se presenten en una forma protegida y después el (los) grupo (s) protector (s) se remueve (n). La necesidad de tal protección se entenderá bien por aquellos expertos en la materia y tal protección se encuentra claramente dentro del alcance de la presente invención.

Las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula (1) pueden prepararse en una manera convencional al tratar el compuesto de la fórmula (1) con el ácido orgánico o inorgánico adecuado. Por ejemplo, por adición del ácido, opcionalmente como una solución en un solvente orgánico a una solución de la base libre en un solvente adecuado.

Los compuestos para utilizarse en esta invención y su preparación se ilustran en los siguientes Ejemplos y Tablas.

Estos Ejemplos ilustran los procedimientos generales y fuentes de químicos utilizados para preparar los compuestos cuyas estructuras se

muestran en las Tablas de datos que siguen los Ejemplos. En el caso de los Ejemplos preparados como miembros de un grupo acoplado, el origen sintético de todos los componentes de inicio del grupo se muestran en los Ejemplos. En lugar de detallar el procedimiento experimental para cada caso, el método mediante el cual los miembros individuales del grupos se preparan se indica en una Tabla para referencia a un Ejemplo relacionado. La caracterización de espectro de masa de todos los Ejemplos se proporciona en las tablas de datos. La caracterización adicional se proporciona para los Ejemplos representativos seleccionados con procedimientos experimentales completos.

Ejemplo A1

2-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenil-isoindol-1,3-diona

Anhídrido 4-bromoftálico [Apin] (2.27 g, 10 mmol) se disolvió en 1,2-diclorometano (8 ml) y piridina (10 mmol, 0.81 ml) se agregó, seguido por 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina [Patente WO-9901127] (2.44 g, 10 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina [Aldrich]. La mezcla se calentó por 16 h a 85°C. La mezcla se evaporó *in vacuo* y se aplicó a un cartucho Biotage Flash40M, (eluyéndose con diclorometano-metanol-amoníaco acuoso) para dar la 5-bromo-2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-isoindol-1,3-diona 3.05 g, 68%, como la sal de trifluoroacetato;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.06 (12H, bd), 2.92 (2H, bt), 3.05 (2H, bm), 3.88 (3H, s), 3.99 (2H, bt), 6.89-7.03 (3H, m), 7.78 (1H, d), 7.91 (1H,

dd), 8.06 (1H, d); m/z [AP+] 475, 477 ($M+H^+$, 100%).

Una solución de este material (331 mg, 0.7 mmol) en benceno (46 ml), etanol (9 ml) y carbonato de sodio acuoso (2M, 9 mL) se desgasificó y se trató con ácido borónico de fenilo (85 mg, 0.7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio [0] (20 mg). La mezcla se condujo para refluir (80°C) por 16 horas después se enfrió y se filtró a través de ayuda de filtro, lavándose con diclorometano. El filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con metanol-diclorometano-amonio acuoso) para obtener el compuesto principal;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.06 (12H, d), 2.94 (2H, t), 3.07 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.00 (2H, t), 6.95-7.00 (3H, m), 7.35-7.52 (3H, m), 7.67 (2H, dd), 7.99 (2H, s), 8.15 (1H, s), se cristalizó sobre el tratamiento con 1M HCl en éter para un sólido blanco.

Ejemplo A2

5-Bencil-2-[4-(2-dilisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]- isoIndol-1,3-diona

Una pieza mecánicamente agitada de oropel de zinc [Aldrich] (99.99%, 0.1 mm de grueso, 0.5 g), en THF seco bajo argón se trató con cloruro de trimetilsililo (20 μl), después así diez minutos, 1,2-dibromoetano (80 μl). La mezcla se agitó por 20 minutos después una solución de bromuro de bencilo (5 mmol, 0.59 ml) y THF (4.4 ml) se introdujo. La mezcla se agitó a 0°C por 2h después se calentó a TA por 1h. Una parte de 2.6 ml de la solución resultante se agregó a una mezcla de 5-bromo-2-

[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-isoindol-1,3-diona [Ejemplo A1], tetrakis(trifenilfosfina)paladio[0] (5mol%, 120mg), y THF (3 ml). La mezcla se calentó a 60°C por 16h. La solución resultante se evaporó y se purificó parcialmente por cromatografía de flash (diclorometano-metanol-amonio acuoso) en gel de sílice antes de purificarse más por cromatografía de fase inversa (MeCN ac./TFA) para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (12H, m), 3.52 (2H, t), 3.84 (2H, s), 3.85 (3H, sm), 4.15 (2H, m), 4.74 (2H, t), 5.80 (1H, bs), 6.92-7.04 (3H, m), 7.19-7.35 (5H, m), 7.60 (1H, dd), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, d).

Ejemplo A3

2-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenilamino-Isoindol-1,3-diona

Una mezcla de acetato de paladio II (7.5 mg, 0.04 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo [Digital] (0.06 mmol, 21 mg) y carbonato de cesio (205 mg, 0.63 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se sonificó bajo argón por 40 minutos. A esta suspensión se agregó una mezcla de 5-bromo-2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-isoindol-1,3-diona [Ejemplo A1] (200 mg, 0.42 mmol) y anilina (0.42 mmol, 39 mg) en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se calentó a 85°C por 16h después la mezcla fría se filtró a través de ayuda de filtro y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a purificación por cromatografía de fase inversa preparativa (MeCN ac, TFA) para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.46 (12H, m), 3.51 (2H, t), 3.80-3.87 (2H,

m), 3.86 (3H, s), 4.50 (2H, t), 6.4 (1H, bs), 6.94-7.03 (3H, m), 7.17-7.24 (4H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.75 (1H, d).

Ejemplo A4

5 Hidrocloruro de 2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-isolindol-1,3-diona

A una solución de la 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina [Aldrich], (1.87 ml, 16 mmol) en dimetilformamida se agregó parte por parte hidruro de sodio [60% de dispersión en aceite], (554 mg, 16 mmol). Después de
10 agitarse a temperatura ambiente por 10 minutos una solución de 1-cloro-2-metoxi-4-nitro-benceno [Avocado] (3 g, 16 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 hrs después se concentró. El residuo se
15 disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice utilizando diclorometano-amonio ac.-metanol como eluyente para lograr 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina como un aceite café.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.82 (4H, m), 2.65 (4H, m), 3.01 (2H, t),
20 3.94 (3H, s), 4.24 (2H, t), 6.92 (1H, d), 7.74 (1H, d), y 7.89 (1H, dd); MS (AP+ve): m/z 267 [M+H]⁺.

A una solución de 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina (2.3 g, 8.6 mmol) en etanol (100 ml) se agregó 10% de Pd/C (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a
25 presión ambiente por 16h, después se filtró a través de celita y el filtrado

se concentró para dar la anilina correspondiente; 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina, como un sólido café.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.80 (4H, m), 2.62 (4H, m), 2.89 (2H, t), 3.5 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 4.06 (2H, t), 6.20 (1H, dd), 6.29 (1H, d), y 6.75 (1H, d); MS (AP+ve) *m/z* 237 [M+H]⁺.

Ácido 4-fenoxi-ftálico [J. Org. Chem. (1977), 42(21), 3425-31] (893 mg, 3.5 mmol) se disolvió en DMF (30 ml) y *N*-ciclohexilcarbodiimida unida de polímero [Argonaut Technologies] (1.69 mol. eq./g, 4.1g) se agregó, seguido por una solución de 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (817 mg, 3.5 mmol) en DMF (5 ml) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La resina se filtró más por medio de filtró, lavándose con diclorometano. El filtrado se evaporó *in vacuo* y se purificó por cromatografía utilizando un cartucho Biotage Flash40M (eluyéndose con diclorometano-metanol-amonio acuoso). El aceite amarillo resultante se disolvió en CHCl₃ y se trató con HCl etereal (1M, 2 ml) para dar un sólido amarillo. La recristalización de metanol/éter de dietilo dio el compuesto principal como un sólido blanco mate.

¹H NMR (CDCl₃): δ 12.82 (1H, br), 7.88 (1H, dd), 7.45-7.27 (5H, m), 7.13-6.94 (5H, m), 4.57 (2H, t), 3.91 (2H, br), 3.86 (3H, s), 3.50 (2H, br), 3.07 (2H, br), 2.26-2.07 (4H, m, br).

Ejemplo A5

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenilamino-
isolindol-1,3-diona

3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina [Ejemplo A4] se utilizó en la misma manera que 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina en el procedimiento del Ejemplo A1 para formar 5-bromo-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona;

5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.05 (4H, m), 3.15 (4H, bs), 3.32 (2H, t), 3.87 (3H, s), 4.43 (2H, t), 6.92-7.06 (3H, m), 7.80 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.07 (1H, d).

Este material se utilizó en el procedimiento del Ejemplo A3 en lugar de 5-bromo-2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-isoindol-1,3-diona para lograr el compuesto principal como una sal de trifluoroacetato;

10 ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.12 (4H, bd), 2.5 (1H, bs), 3.08 (2H, bm), 3.55 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.88 (2H, m), 4.12 (2H, t), 6.96 (3H, m), 7.17-7.26 (4H, m), 7.39-7.44 (3H, m), 7.73 (1H, d), 12.5 (1H, bs).

15

Ejemplo A6

5-Bencil-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona

5-Bromo-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona

[Ejemplo A5]

se utilizó en la misma manera que 5-bromo-2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-isoindol-1,3-diona en el procedimiento del Ejemplo A2 para lograr el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato;

25

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.14 (4H, bm), 3.10 (2H, m), 3.59 (2H, bt), 3.84 (3H, s), 3.91 (2H, m), 4.15 (2H, d), 4.43 (2H, t), 6.2 (1H, bs), 6.94-6.99 (3H, m), 7.18-7.74 (7H, m), 7.85 (1H, d).

5

Ejemplo A7**2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-(feniltio)-****isoindol-1,3-diona**

Anhídrido 4-fluoroftálico [Acros] (0.84 g, 5 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml) y N-ciclohexilcarbodilimida unida de polímero [Argonaut Technologies] (1.69 mol. eq./g, 3g) se agregó, seguido por una solución de 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina [Ejemplo A4] (1.18 g, 5.0 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La resina se filtró más por medio de ayuda de filtró, y se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó *in vacuo* y se purificó por cromatografía utilizando un cartucho Blotage Flash40M, eluyéndose con diclorometano-metanol para dar el 5-fluoro-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.12 (4H, m), 3.32 (4H, bs), 3.44 (2H, t), 3.86 (3H, s), 4.48 (2H, t), 6.93-7.03 (3H, m), 7.45 (1H, dt), 7.60 (1H, dd), 7.90 (1H, dd); m/z [AP+] 458 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Una parte de este material (96 mg, 0.25 mmol) se agregó a una mezcla agitada de tiofenol (55 mg, 0.5 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 16 mg/0.4 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se calentó a 50°C. La solución se enfrió, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo-agua-TFA) para dar el

compuesto principal como la sal de trifluoroacetato, un sólido blanco mate;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.85 (4H, m), 2.74 (4H, m), 3.02 (2H, t), 3.85 (3H, s), 4.22 (2H, t), 6.89-6.97 (3H, m), 7.44-7.60 (7H, m), 7.76 (1H, d).

5

Ejemplo A8

5-[(4-clorofenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi]fenil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Utilizando el método del Ejemplo A7 pero utilizando 4-clorotiofenol [Aldrich] en lugar de tiofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A9

5-[(3-metoxifenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi]fenil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Utilizando el método del Ejemplo A7 pero utilizando 3-metoxitiofenol [Aldrich] en lugar de tiofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

20

Ejemplo A10

5-[(4-hidroxifenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi]fenil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Utilizando el método del Ejemplo A7 pero utilizando 4-hidroxitiofenol [Aldrich] en lugar de tiofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

25

Ejemplo A11

**5-[(4-fluorofenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-
lletoxi)fenil]-1H-isoindol-1,3-(2H)-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A7 pero utilizando 4-
5 fluorotiofenol [Aldrich] en lugar de tiofenol para dar el compuesto principal
como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A12

**5-[(4-aminofenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-
10 lletoxi)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A7 pero utilizando 4-
aminotiofenol [Aldrich] en lugar de tiofenol para dar el compuesto principal
como la sal de trifluoroacetato.

15 Ejemplo A13

**2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-lletoxi)fenil]-5-[(4-
(trifluorometil)fenil)tio]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A7 pero utilizando 4-
trifluorometiltiofenol [Aldrich] en lugar de tiofenol para dar el compuesto
20 principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A14

**5-[(4-metoxifenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-
lletoxi)fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

25 Utilizando el método del Ejemplo A7 pero utilizando 4-

metoxitiofenol [Aldrich] en lugar de tiofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A15

5 **5-(4-Cloro-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-Isolindol-1,3-diona**

Anhídrido 4-fluoroftálico (42 mg, 0.25 mmol) en DMF (0.5 ml) se trató con 4-clorofenol (32 mg, 0.25 mmol) e hidruro de sodio (60% de disp. en aceite 10 mg, 0.25 mmol). La mezcla se calentó a 140°C por 15 minutos después se enfrió, se agregó diclorometano (5 ml), 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina [Ejemplo A4] (59 mg, 0.25 mmol) se introdujo, N-ciclohexilcarbodimida unida de polímero (1.69 mol. eq./g, 0.5g) se agregó, resina de dietilisopropilamina unida de polímero [Argonaut Technologies](3.49 mol eq./g, 0.2g) se agregó y la mezcla se agitó a TA por 16 horas. La solución se filtró a través de la ayuda de filtro, lavándose con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo-agua-TFA) para dar el compuesto principal como su sal de trifluoroacetato;

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.1 (2H, bs), 2.25 (2H, bs), 3.05 (2H, bs), 3.55 (2H, bs), 3.83 (3H, s), 3.89 (2H, bs), 4.55 (2H, bs), 6.97-7.19 (5H, m), 7.39 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.93 (1H, d), 12.7 (1H, bs).

Ejemplo A16

25 **5-(4-fluorofenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-1H-Isolindol-1,3(2H)-diona**

5-Nitro-2-fenilisoindol-1,3-diona (5.9 g, 22mmol) se disolvió en DMF (40 ml) y se agregó 4-fluorofenolato de sodio (3.1 g, 23.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C por 2 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se dejó enfriar a TA después se vertió en 4% de HCl acuoso. El precipitado amarillo que se formó, se filtró, se lavó con agua y se recristalizó (DCM/TBME) para producir (4-fluorofenoxi)-2-fenilisoindol-1,3-diona (2.4 g, 41%); MS [APCI⁺] 334 (100%, M+H⁺).

Esta ftalimida (1.4 g, 4.2 mmol), etilenoglicol (20 mL) y 25% de NaOH acuoso (4 mL) se calentaron a 140°C por 16 horas. La mezcla resultante se vertió en 1M HCl acuoso para dar un precipitado naranja. Este se lavó con 0.1M de HCl acuoso y agua después se secó para lograr ácido 4-(4-fluorofenoxi)ftálico en 65% de producción; *m/z* [APCI⁺] 275 (20%, M-H⁺), 231 (100%).

Utilizando el procedimiento del Ejemplo A4 pero utilizando ácido 4-(4-fluorofenoxi)ftálico en lugar de ácido 4-fenoxiftálico se dio el compuesto principal que se recristalizó de ácido hidrocórico etereal para dar un sólido blanco.

También mediante el método del Ejemplo A15 pero utilizando 4-fluorofenol en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A17

5-(4-Trifluorometil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-Isoindol-1,3-diona

Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 4-

99

trifluorometilfenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A18

5 **5-(4-Fluorometil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-Isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 4-fluoro-3-clorofenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

10

Ejemplo A19

5-(3-Fluoro-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-Isoindol-1,3-diona

15 Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 3-fluorofenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A20

20 **5-(3-Cloro-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-Isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 3-clorofenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

25

101

100

Ejemplo A21

5-(3-tert-Butil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-IsoIndol-1,3-diona

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 3-tert-butilfenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A22

5-(3-Metoxi-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-IsoIndol-1,3-diona

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 3-metoxifenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A23

5-(3-Metil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-IsoIndol-1,3-diona

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 3-metilfenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A24

5-(4-Metil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-IsoIndol-1,3-diona

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 4-

102

metilfenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A25

5 **5-(4-Ciano-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-Isolindol-1,3-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 4-cianofenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

10

Ejemplo A26

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-Isolindol-1,3-diona

15 Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 2-cianofenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A27

20 **2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5-[2-(metiltio)fenoxi]-1H-Isolindol-1,3-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 2-(metiltio)fenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

25

152

Ejemplo A28

**5-(2-Bromo-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
fenil]-isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 2-bromo-
5 fenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal
como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A29

**5-(2-Cloro-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
10 fenil]-isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 2-cloro-
fenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal
como la sal de trifluoroacetato.

15 Ejemplo A30

**5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
fenil]-isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 2-fluoro-
fenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal
20 como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A31

**5-(2-Etil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-
isoindol-1,3-diona**

25 Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 2-etil-

104

fenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A32

5 **5-(2-,5-Difluorofenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 2,5-difluorofenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

10

Ejemplo A33

5-(2-Trifluorometilfenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona

Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 2-trifluorometilfenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

15

Ejemplo A34

20 **5-(2,4-Difluorofenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del Ejemplo A15 pero utilizando 2,4-difluorofenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

25

fol

Ejemplo A35

5-(4-Fluoro-2-metoxifenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-Isoindol-1,3-diona

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 4-fluoro-
5 2-metoxifenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A36

**5-(2-Metoxifenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
10 fenil]-Isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del **Ejemplo A15** pero utilizando 2-
metoxifenol [Aldrich] en lugar de 4-clorofenol para dar el compuesto principal como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo A37

**5-(Ciclohex-2-eniloxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-
11etoxi)fenil]Isoindol-1,3-diona**

Utilizando el método del **Ejemplo A39** pero utilizando 2-
ciclohexenol racémico [Aldrich] en lugar de 3-metil-2-butenol para dar
20 primero el éster de dimetilo de ácido 4-(ciclohex-2-eniloxi)-ftálico;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.60-2.20 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, H),
4.85-4.90 (m, 1H), 5.81-5.85 (m, 1H), 5.98-6.02 (m, 1H), 6.99 (d, J 8.8,
1H), 7.07 (s, 1H), 7.79 (d, J 8.8, 1H).

Esto se avanzó en la misma manera que el éster de dimetilo de
25 ácido 4-(3-metilbut-2-eniloxi)ftálico en el mismo ejemplo para dar el

106

105

compuesto principal como la sal de hidrocioruro, un racemato.

Ejemplo A38

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(pent-2-eniloxi)isoindol-1,3-diona

Utilizando el procedimiento del **Ejemplo A39** pero utilizando una mezcla 2.7:1 de Z y E-pent-2-enol [Aldrich] en lugar de 3-metil-2-butenol par dar el compuesto principal como una mezcla 2.7:1 de isómeros Z y E como sus sales de hidrocioruro.

10

Ejemplo A39

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(3-metilbut-2-eniloxi)isoindol-1,3-diona

3-Metil-2-butenol [Aldrich] se utilizó en lugar de alcohol de alilo en el procedimiento descrito en *Angew. Chem.*, 1992, 104, 198-200, para preparar el éster de dimetilo de ácido 4-aliloxiftálico. Esto dio el éster de dimetilo de ácido 4-(3-metilbut-2-eniloxi)ftálico;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.74 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.56 (d, J 6.7, 2H), 5.44-5.48 (m, 1H), 6.98 (d, J 8.6, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.79 (d J 8.6, 1H).

Este material se trató por el mismo procedimiento utilizado en *Angew. Chem.*, 1992, 104, 198-200, para preparar el ácido 4-aliloxiftálico de éster de dimetilo de ácido 4-aliloxiftálico, y se logró el ácido 4-(3-metilbut-2-eniloxi)ftálico;

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.76 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 4.62 (d, J 6.8,

107

2H), 5.44-5.47 (m, 1H), 7.05 (d J 8.8, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.81 (d, J 8.8, 1H).

Una mezcla de este ácido (67 mg, 0.27 mmol), 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina [Ejemplo A4] (67 mg, 0.28 mmol) y resina de N-ciclohexilcarbodiimida (1.69 mol. eq./g, 0.46 g, 0.78 mmol) se agitó en una mezcla de 50:50 de DMF y diclorometano (1.5 ml) a temperatura ambiente bajo argón por 16 h. La mezcla se filtró a través de ayuda de filtró y la resina se lavó varias veces con diclorometano. El filtrado se evaporó y el residuo crudo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice eluyéndose con metanol en diclorometano para producir el compuesto principal como un aceite café;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.78 (s, 3H), 1.82-1.87 (m, 7H), 2.62-2.80 (m, 4H), 3.01 (t J 6.0, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (t, J 6.4, 2H), 4.66 (d, J 6.8, 2H), 5.47-5.51 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 3H), 7.21 (d, J 8.4, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.82 (d, J 8.4, 1H),

el cual se convirtió en sal de hidrocloreuro mediante el tratamiento con cloruro de hidrógeno etereal (1M).

Ejemplo A40

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5-(2-metilalilloxi)isoindol-1,3-diona

Utilizando el procedimiento del Ejemplo A39 pero utilizando 2-metil-propenol [Aldrich] en lugar de 3-metil-2-butenol para dar el compuesto principal como la sal de hidrocloreuro.

Ejemplo A41

**5-(Ciclopent-2-eniloxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-
etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona**

Utilizando el procedimiento del **Ejemplo A39** pero utilizando 2-
5 ciclopentenol racémico [Wiley] en lugar de 3-metil-2-butenol para dar el
compuesto principal como la sal de hidrocloruro, un racemato.

Ejemplo A42

**5-Ciclohexiloxi-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-
10 iletoxi)fenil]-isoindol-1,3-diona**

El éster de dimetilo de ácido 4-(Ciclohex-2-eniloxi)-ftálico
[Ejemplo A37] (67 mg, 0.23 mmol) se hidrogenó bajo una atmósfera de
nitrógeno a temperatura ambiente y presión con 10% de Pd/C húmedo (ca.
200 mg) en THF (5 mL) por 24 h. El catalizador se removió por filtración y
15 el solvente se evaporó bajo vacío. El material crudo se purificó por
cromatografía de flash en gel de sílice eluyéndose con 0-20% de MeOH en
DCM para producir éster de dimetilo de ácido 4-ciclohexiloxi-ftálico como
un aceite. *m/z* (APCI+) 293 (15%, [M+H]⁺), 179 (100), 261 (65).

Esto se utilizó en el procedimiento del **Ejemplo A39** en lugar
20 de éster de dimetilo de ácido 4-(3-metilbut-2-eniloxi)ftálico para dar el
compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30-2.03 (m, 14H), 2.68-2.80 (m, 4H), 3.01
(t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H),
7.19 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.81 (d, 1H); *m/z* (APCI-) 463 (20%, [M-H]⁻), 381
25 (100%).

108

Ejemplo A43

5-(Ciclopentiloxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-isoindol-1,3-diona

Utilizando el procedimiento del **Ejemplo A42** pero utilizando 4-éster de dimetilo de ácido (ciclopent-2-eniloxi)-ftálico racémico [**Ejemplo A41**] en lugar de éster de dimetilo de ácido 4-(ciclohex-2-eniloxi)-ftálico para dar el compuesto principal como la sal de hidrocloruro, un racemato.

Ejemplos B1, B2

10 **2-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

2-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-6-fenil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Una solución de 5-bromo-2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-isoindol-1,3-diona [**Ejemplo A1**] (66 mg, 0.14 mmol) se disolvió en THF (ml) y se trató con borohidruro de sodio (5.2 mg, 0.14 mmol). Después de agitarse por 2 horas, la mezcla se trató con isopropanol, se agitó por un adicional de 1h después se trató con ácido acético (2 gotas) y se agitó por 16h a TA. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de flash para dar una mezcla aproximadamente 1:1 de los isómeros 5- y 6-bromo sustituidos de 2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (37 mg). Este material se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con trietilsilano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0.5 ml). La mezcla se agitó a TA por 16 horas, los solventes se removieron *in vacuo* y el residuo se

110

purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con metanol-diclorometano-amoniaco ac.) para obtener 2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona como una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros 5- y 6-bromo (33 mg). Una solución de este material en benceno (5 ml) se trató con carbonato de sodio acuoso (2M, 1 ml), etanol (1 ml), ácido fenilborónico (9 mg, 0.07 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio[0] (10 mg) y la mezcla se calentó para refluir por 16 h. La fase menos densa se decantó, se filtró a través de ayuda de filtro (lavándose con diclorometano), el filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con diclorometano-metanol-amoniaco ac.) y cromatografía preparativa de fase inversa (MeCN ac., TFA) para dar los compuestos principales como una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros como sus sales de TFA;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.5 (bd, 12H), 3.47 (d, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.5 (t, 2H), 4.88, 4.89 (2s, 2H), 6.94-7.05 (2H, m), 7.25-7.75 (7H, m), 7.84 (0.5H, dd), 7.96 (0.5H, dd), 8.08-8.17 (1H, m), 12.5 (1H, bs), (m/z AP+) 459.

Ejemplo B3

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Utilizando el procedimiento subrayado en el Ejemplo B1/B2 pero con 2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-isoindol-1,3-diona [Ejemplo A4] en lugar de 5-bromo-2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-isoindol-1,3-diona dio el compuesto principal en lugar de 5/6-

bromo-2-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2,3-dihidro-isolindol-1-ona, pero como el isómero único, como una sal de TFA:

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.1 (bd, 4H), 3.1 (2H, bm), 3.5 (2H, bs), 3.89 (s, 3H), 3.9 (bs, 2H), 4.43 (2H, bs), 4.7 (s, 2H), 6.90-7.44 (m, 9H), 7.93 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 12.5 (bs, 1H).

Ejemplo C1

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenoxi-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-ona

Una solución de ácido 2,4-dinitrobenzoico [Aldrich] (1.06 g, 5 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (2 ml) y 1 gota de DMF. La evolución vigorosa de gas ocurrió, lo cual cesó después de 1 hora. La solución se evaporó en el cloruro ácido amarillo. Una solución de fenol (1.5 g, 15.5 mmol) en DMF (20 ml) se introdujo en un segundo matraz cargado con hidruro de sodio (480 mg, 60% de suspensión en aceite, 12 mmol). Cuando todo el hidruro se había disuelto, esta solución se trató con el cloruro ácido, parte por parte durante cinco minutos. La solución se calentó así a 60°C por 12 h, se enfrió, los solventes se removieron por evaporación *in vacuo*, y el residuo se trató con una solución de 40% de hidróxido de sodio (50 ml) y etanol (50 ml). La mezcla se agitó a TA por 12 horas después se acidificó a pH 2 con (2M HCl ac.) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua salada saturada (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó en un sólido amarillo. Esto se purificó por cromatografía de flash (acetato de etilo-hexano) para dar el ácido 2-nitro-

110

112

4-fenoxi-benzoico (894 mg, 69%);

^1H NMR (CDCl_3): δ 4.8 (1H, bs), 7.10 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.26-7.31 (2H, m), 7.46 (2H, dd), 7.94, (1H, d).

Este ácido (445 mg, 1.72 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2 ml) y 1 gota de DMF. Ocurrió la evolución vigorosa de gas, la cual cesó después de 1 hora. La solución se evaporó en el cloruro ácido amarillo. Este se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina [Ejemplo A4] y perlas de resina de poliestireno de dietilisopropilamina (3.49 mol eq./g. 0.6 g). La mezcla se agitó por 12 horas después se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con amonio-metanol-diclorometano) para dar *N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-nitro-4-fenoxi-benzamida como una espuma amarilla (600 mg, 73%);

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.81 (4H, m), 2.64 (4H, m), 2.94 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.14 (2H, t), 6.84 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 7.08 (2H, d), 7.22-7.47 (5H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.80 (1H, bs); m/z [AP+] 478 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Esta amina (400 mg, 0.83 mmol) se disolvió en etanol (40 ml) y se trató con 10% de paladio en carbono (250 mg), después la mezcla se hidrogenó a presión atmosférica por 18 horas. La mezcla se filtró y el solvente se removió *in vacuo* para dar 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamida como un sólido crema (380 mg, 100%);

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.99 (4H, bs), 3.14 (4H, bs), 3.24 (2H, t), 3.82 (3H, s), 4.30 (2H, t), 5.58 (2H, bs), 6.22 (1H, d), 6.30 (1H, dd), 6.81

112

(1H, d), 6.98 (1H, dd), 7.04 (2H, d), 7.15 (1H, t), 7.34-7.42 (3H, m), 7.57 (1H, d), 8.21 (1H, bs); m/z [AP+] 459 (M+H⁺, 100%).

Esta amina (58 mg, 0.13 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se acidificó con ácido trifluoroacético (200 ul) después se trató con 5 nitrito de butilo [Aldrich] (0.1 ml); un color café inmediatamente apareció. Después de 1 minuto, la mezcla se trató con 1,8-diazabliciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) [Aldrich] (0.5 ml). El color inmediatamente se extinguió. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de flash utilizando gel de sílice (eluyéndose con diclorometano-metanol-amonio) 10 para dar el compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.83 (4H, m), 2.69 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.90 (3H, m), 4.24 (2H, t), 7.03 (1H, d), 7.14-7.18 (4H, m), 7.30 (1H, t), 7.50-7.54 (4H, m), 8.39 (1H, d) el cual se cristalizó de éter-HCl como la sal de hidrocioruro, un sólido amarillo pálido.

15

Ejemplo C2

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenoxi-3H-quinazolin-4-ona

2-Amino-N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-20 benzamida [Ejemplo C1] (50 mg, 0.11 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se trató con trietilortoformato [Aldrich] (2 ml) después se calentó para refluir por 12 h. La mezcla se enfrió y DBU (0.1 ml) se introdujo. El solvente se evaporó después el residuo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con amonio-metanol-25 diclorometano) para obtener el compuesto principal;

114

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.86 (4H, m), 2.69 (4H, m), 3.02 (2H, t), 3.88 (3H, t), 4.24 (2H, t), 6.89-6.93 (2H, m), 7.01 (1H, d), 7.12-7.26 (5H, m), 7.43 (2H, t), 8.07 (1H, s), 8.31 (1H, dd); el cual se cristalizó de éter-HCl como la sal de hidrocioruro, un sólido blanco.

5

Ejemplo C3

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenoxi-1H-quinazolina-2,4-diona

2-Amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-
 10 benzamida [Ejemplo C1] (62 mg, 0.14 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con diimidazol de carbonilo (50 mg, 0.31 mmol) y DBU (0.1 ml). La mezcla se agitó por 4 h a TA después el solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con amonio-metanol-diclorometano) para obtener el
 15 compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.79 (4H, m), 2.64 (4H, m), 2.97 (2H, t), 3.82 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.46 (1H, d), 6.76-6.83 (3H, m), 6.98 (1H, d), 7.09 (2H, d), 7.23-7.27 (1H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.8 (1H, bs);

20 el cual se cristalizó de éter-HCl como la sal de hidrocioruro, un sólido blanco.

Ejemplo C4

**3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metil-7-fenoxi-
 25 3H-quinazolin-4-ona**

2-Amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamida [Ejemplo C1] (50 mg, 0.11 mol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se trató con trietilortoacetato [Aldrich] (2ml) después se calentó a 100°C por 12 h. La mezcla se enfrió y DBU (0.1 ml) se introdujo. El solvente se evaporó después el residuo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con amonio ac.-metanol-diclorometano) para obtener el compuesto principal como un sólido blanco;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.82 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.67 (4H, m), 3.00 (2H, t), 3.86 (3H, s), 4.22 (2H, t), 6.72 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 7.00-7.04 (2H, m), 7.12-7.22 (3H, m), 7.26 (1H, t), 7.42 (2H, t), 8.22 (1H, d).

Ejemplo C5

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenil-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-ona

3-Nitrobfenil (3.0 g, 15 mmol) se disolvió en DMF (7.5 ml) y cloroformo seco (16.5 mmol). Esta mezcla se agregó gota a gota a una mezcla pre-enfriada agitada de tert-butoxido de potasio (7.2 mg, 60 mmol) en DMF (20 ml) y THF (25 ml), a tal velocidad que la temperatura se mantuvo entre -69 y -73°C. Cuando la adición se completó, la mezcla se agitó por un adicional de 1 minuto después se trató con ácido acético (1.5 ml) en metanol (5 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, después el residuo se purificó por cromatografía de flash (éter-hexano). Esto dio un material amarillo que

consistió de entre 30 y 50% de 3-nitrobifenilo diclorometilsustituido y materia-prima. La mezcla se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con una solución de trifluorometanosulfonato de plata (15 mmol, 3.84 g) en agua (5 ml). La mezcla se calentó para refluir por 16h en la oscuridad
5 después se enfrió, la mezcla se concentró *in vacuo*, se filtró y el filtrado se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se evaporó y se purificó por cromatografía de flash para dar 3-nitrobifenil-4-carbaldehído;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.51-7.58 (3H, m), 7.29 (3H, s), 7.51-7.58 (3H, m), 7.69 (2H, dd), 8.03, 8.08 (2H, 2xd), 8.34 (1H, d), 10.49 (1H, s).

10 Este aldehído (454 mg, 2.0 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y se trató con tetrahidrato de perborato de sodio (385 mg, 2.5 mmol), la mezcla se calentó a 50°C por 48 h después se enfrió, se concentró en un pasta y se lavó con agua (2 x 50 ml). El residuo se secó en un desecador para lograr ácido 3-nitrobifenil-4-carboxílico como un
15 sólido blanco (420 mg, 87%);

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.5 (1H, bs), 7.48-7.56 (4H, m), 7.30 (1H, bs), 7.50-7.77 (3H, m).

Este ácido (417 g, 1.72 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2 ml) y 1 gota de DMF. Ocurrió la
20 evolución vigorosa de gas, la cual cesó después de 1 hora. La solución se evaporó en el cloruro ácido amarillo. Este se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina [Ejemplo C1] (472 mg, 2 mmol) y perlas de resina de poliestireno de dietilisopropilamina (1.0 g, 3.6 mmol equiv.). La mezcla se agitó por 12
25 horas después se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía de flash

116

en gel de sílice (eluyéndose con amonio-metanol-diclorometano) para dar *N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-nitro-4-fenil-benzamida como una espuma amarilla (563 mg, 71%);

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.78 (4H, bs), 2.61 (4H, bs), 2.91 (2H, t),
5 3.79 (3h, s), 4.10 (2H, t), 6.80 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.42-
7.50 (3H, m), 7.57 (2H, d), 7.66 (1H, d), 7.83 (1H, dd), 8.20 (2H, dd). *m/z*
[AP+] 462 (M+H⁺, 100%).

Esta amina (560 mg, 1.3 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y se trató con 10% de paladio en carbono (100 mg) después la mezcla se
10 hidrogenó a presión atmosférica por seis horas. La mezcla se filtró y el
solvente se removió *in vacuo* para dar 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-
1-il-etoxi)-fenil]-4-fenil-benzamida como un sólido crema (518 mg, 99%);

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.82 (4H, m), 2.68 (4H, m), 2.96 (2H, t),
3.86 (3H, s), 4.16 (2H, t), 5.6 (2H, bs), 6.86-6.97 (4H, m), 7.35-7.58 (7H,
15 m), 7.89 (1H, bs). *m/z* [AP+] 431 (M+H⁺ 100%).

Esta amina se trató en la manera de 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamida en el Ejemplo C1 para dar el compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.86 (4H, m), 2.73 (4H, m), 3.05 (2H, t),
20 3.91 (3H, t), 4.29 (2H, t), 7.06 (1H, d), 7.18-7.24 (2H, m), 7.47-7.57 (3H,
m), 7.76 (2H, d), 8.06 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.49 (1H, d).

el cual se cristalizó de Et₂O/HCl como un sólido amarillo pálido.

118

Ejemplo C6

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenil-3H-quinazolin-4-ona

Utilizando 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenil-benzamida [Ejemplo C5] en la manera de 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamida en Ejemplo C2, se dio el compuesto principal como un sólido crema;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.83 (4H, m), 2.69 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.90 (3H, t), 4.24 (2H, t), 6.92-6.96 (2H, m), 7.03 (1H, d), 7.43-7.53 (3H, m), 7.72 (2H, d), 7.79 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.42 (1H, d).

Ejemplo C7

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenil-1H-quinazolina-2,4-diona

Utilizando 2-Amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenil-benzamida [Ejemplo C5] en la manera de 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamida en el Ejemplo C3, se dio el compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.82 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.21 (2H, t), 6.81 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.45-7.52 (4H, m), 7.62 (2H, d), 7.66 (1H, s), 8.21 (1H, d);

el cual se cristalizó de éter de dietilo/HCl como un sólido crema.

118

Ejemplo C8

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metil-7-fenoxi-3H-quinazolin-4-ona

Utilizando 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenil-benzamida [Ejemplo C5] en la manera de 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamida en el Ejemplo C4, se dio el compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.85 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.69 (4H, m), 3.02 (2H, t), 3.87 (3H, t), 4.24 (2H, t), 6.76 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.41-7.52 (3H, m), 7.70-7.91 (3H, m), 7.91 (1H, d), 8.32 (1H, d).

Ejemplo C9

Hidrocioruro de 7-Aliloxi-3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-3H-quinazolin-4-ona

El éster de alilo de ácido 4-aliloxi-2-nitro-benzoico [J. Org. Chem. 1987, 52(18), 4086] (0.21 g, 0.8 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), y 40% de hidróxido de sodio se agregó (5 ml). La mezcla se agitó por 16 h después se acidificó a pH 2 con 2M de ácido hidrociorico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua salada (75 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir ácido 4-aliloxi-2-nitrobenzoico como sólido café (0.16 g);

¹H NMR (DMSO): δ 4.72-4.74 (m, 2H), 5.29-5.45 (dd, 2H), 5.99-6.07 (m, 1H), 7.28-7.31 (dd, 1H), 7.49-7.50 (d, 1H), 7.82-7.87 (d, 1H), 13.45 (bs, 1H).

Este ácido (0.16 g, 0.72 mmol) se disolvió en diclorometano (1

120

ml) y cloruro de oxalilo (0.2 ml) se agregó, seguido por 1 gota de DMF. La mezcla se agitó bajo argón por 1h y se concentró para producir cloruro de 4-aliloxi-2-nitrobenzilo, un sólido naranja (0.173 g). Este se volvió a disolver en diclorometano (5 ml) y se agregó gota a gota a una solución
5 agitada de 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina [Ejemplo C1] (154 mg, 0.66 mmol) y trietilamina (72.8 mg, 0.72 mmol) en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó por 90 minutos, después la solución se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio saturado (25 ml), y agua salada (25 ml). El residuo se secó (MgSO_4) y se concentró para producir 4-aliloxi-
10 N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-2-nitro-benzamida como un sólido café (191.5 mg);

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.93 (bs, 4H), 3.04 (bm, 4H), 2.80-2.81 (bm, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.21 (bm, 2H), 4.61-4.63 (bd, 2H), 5.30-5.47 (dd, 2H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.75-6.77 (d, 1H), 6.96-6.99 (dm, 1H), 7.14-7.17
15 (dm, 1H), 7.49-7.50 (d, 2H), 7.57-7.59 (d, 1H), 8.59 (s, 1H).

Una solución de este material (191.5 mg, 0.43 mmol) en metanol se agregó gota a gota a una suspensión agitada de polvo de hierro (72.6 mg, 1.3 mmol) y cloruro de amonio (115.8 mg, 2.17 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se calentó a 80°C por 90 mins, después se filtró caliente a
20 través de celita. La torta de filtro se lavó con diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se basificó con carbonato de hidrógeno de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua salada (10 ml), después se secaron (MgSO_4) y se concentraron
25 para producir 4-aliloxi-2-amino-N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-

benzamida como una goma amarilla;

¹H NMR (DMSO): δ 1.76-1.82 (bm, 4H), 2.62-2.64 (bm, 4H), 2.92-2.85 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.12-4.16 (t, 2H), 4.51-4.53 (m, 2H), 5.28-5.42 (m, 2H), 5.63 (bs, 2H), 5.99-6.06 (m, 1H), 6.18-6.19 (d, 1H), 6.26-6.29 (dd, 1H), 6.85-6.91 (m, 3H), 7.29-7.38 (d, 1H), 7.62 (s, 1H).

Este material se trató en la misma manera que 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamida [Ejemplo C1] en el método del Ejemplo C2 para lograr 7-alloxi-3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-3*H*-quinazolin-4-ona el cual se cristalizó de éter-HCl para dar el compuesto principal como un sólido amarillo (21.5 mg);

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.11-2.25 (bd, 4H), 3.06 (bs, 2H), 3.54-3.57 (bd, 2H), 3.88 (bs, 5H), 4.62 (bs, 2H), 4.69-4.72 (dm, 2H), 5.35-5.53 (dd, 2H), 6.03-6.10 (m, 1H), 6.96 (bs, 2H), 7.07-7.10 (d, 1H), 7.17-7.21 (dd, 1H), 7.31-7.32 (d, 1H), 8.23-8.27 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 12.85 (bs, 1H).

15

Ejemplo D1

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenoxi-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-ona

El ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico [Aldrich] (600 mg, 3 mmol) se suspendió en diclorometano (5 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2 ml) y DMF (1 gota). En la agitación, ocurrió una efervescencia inmediata la cual cesó después de 1 hora. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató exitosamente con resina DIEA (3.1 mmol/g, 1.95 g) y 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (650 mg, 3mmol). La mezcla se agitó a TA por 16 horas después se filtró, se

25

evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía de flash (metanol-diclorometano-amonio acuoso) para lograr 5-cloro-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-nitro-benzamida como una espuma amarilla;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.86 (4H, m), 2.68 (4H, m), 2.98 (2H, t),
5 3.87 (3H, s), 4.16 (2H, t), 6.87 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.58-
7.64 (3H, m), 8.09 (1H, d); *m/z* [AP+] 420 (100%, (M+H⁺), 422.

Una solución de este material (210 mg, 0.5 mmol) en DMF (2 ml) se trató con fenol (94 mg, 1 mmol) e hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite, 36 mg, 0.9 mmol) después la mezcla se calentó a
10 60°C por 48 h. La solución se enfrió, se evaporó y el residuo se suspendió en diclorometano y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con metanol-diclorometano-amonio acuoso) para lograr *N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-nitro-5-fenoxi-benzamida (200 mg, 84%) como una cera
15 amarilla;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.80 (4H, m), 2.62 (4H, m), 2.92 (2H, t),
3.82 (3H, s), 4.12 (2H, t), 6.83 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 7.03-7.11 (4H, m),
7.26-7.41 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.77 (1H, m), 8.11 (1H, d) *m/z* [AP+] 420
(100% M+H⁺).

20 Una solución de esta amina (100 mg, 0.24 mmol) en etanol (10 ml) se trató con 10% de paladio en carbono (50% húmedo, 100 mg), y se hidrogenó a TA por 12 horas. La mezcla se filtró, y el solvente se removió *in vacuo* para dar 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-benzamida como un sólido de cera blanca, una parte de la cual se
25 cristalizó de Et₂O/HCl para dar la sal de hidrocloreuro.

122

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.99-2.11 (6H, bm), 2.97 (2H, bs), 3.39 (2H, bs), 3.77 (3H, s), 4.38 (2H, bs), 5.5 (2H, bs), 6.66 (1H, d), 6.78-6.98 (6H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, s), 8.06 (1H, brs), 12.5 (1H, brs) *m/z* [AP+] 448 (100%, M+H⁺).

5 Una solución de la base libre de esta amina (58 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (2 ml) se acidificó con 5 gotas de TFA después se trató con nitrito de butilo (100 ul). Un color naranja profundo se formó inmediatamente. Después de 1 minuto, DBU se introdujo gota a gota hasta lo básico. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por
10 cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con metanol-diclorometanol-amoníaco acuoso) para dar el compuesto principal que se cristalizó como una sal de HCl amarillo pálido sobre el tratamiento con 1M HCl en éter;

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.11, 2.25 (4H, 2xm), 3.07 (2H, m), 3.53
15 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.92 (2H, m), 4.61 (2H, t), 7.08 (1H, d), 7.12 (2H, d), 7.16-7.27 (2H, m), 7.45 (2H, t), 7.64 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 8.20 (1H, d), 12.9 (1H, bs).

Ejemplo D2

20 **3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenoxi-3H-quinazolin-4-ona**

Una solución de 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-benzamida [Ejemplo D1] (25 mg, 0.055 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se trató con trietilortoformato (2 ml) y la mezcla se
25 calentó a 80°C por 16 horas. La mezcla se enfrió, 1 gota de DBU se

124

agregó y la mezcla se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía de flash en gel de sílice eluyéndose con (metanol-diclorometano-amonio acuoso) para dar el compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.83 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.99 (2H, t),
5 3.88 (3H, s), 4.22 (2H, t), 6.89-6.92 (2H, m), 7.01 (1H, d), 7.08 (2H, d),
7.17 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.53 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.05
(1H, s); el cual se cristalizó como una sal de HCl amarilla pálida sobre el
tratamiento con 1M HCl en éter.

10

Ejemplo D3

**3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenoxi-1H-
quinazolina-2,4-diona**

Una solución de 2-amino-N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
fenil-5-fenoxi-benzamida [Ejemplo D1] (25 mg, 0.055 mmol) en
15 diclorometano (1 ml) se trató con diimidazol de carbonilo (16 mg, 0.1
mmol), y DBU (1 gota). La mezcla se agitó a TA por 4 horas después se
evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice
(eluyéndose con metanol-diclorometano-amonio acuoso) para dar el
compuesto principal;

20

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.84 (4H, m), 2.0 (1H, brs), 2.74 (4H, m),
3.03 (2H, t), 3.82 (3H, s), 4.23 (2H, t), 6.77-6.84 (2H, m), 6.98-7.03 (4H,
m), 7.12 (1H, t), 7.31-7.36 (3H, m), 7.71 (1H, d); el cual se cristalizó como
una sal de HCL blanca sobre el tratamiento con 1M HCl en éter.

25

124

Ejemplo D4

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metil-6-fenoxi-3H-quinazolin-4-ona

Una solución de 2-amino-N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-benzamida [Ejemplo D1] (25 mg, 0.055 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se trató con trietilortoacetato (2 ml) y la mezcla se calentó a 80°C por 2 horas. La mezcla se enfrió, 1 gota de DBU se agregó y la mezcla se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía de flash en gel de sílice eluyéndose con (metanol-diclorometano-amonio acuoso) para dar el compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.83 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.69 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.86 (3H, s), 4.23 (2H, t), 6.72 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 7.00-7.06 (3H, m), 7.14 (1H, t), 7.36 (2H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.77 (1H, d); el cual se cristalizó como una sal de HCl blanca sobre el tratamiento con 1M HCl en éter.

Ejemplo D5

6-(4-Cloro-fenil)-3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona

4'-Cloro-4-nitro-bifenil [J. Amer.Chem. Soc; 68; 1946; 404] (2.74 g, 11.7 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y THF (6 ml), después el t-butóxido de potasio 5.26 g (47 mmol) se agregó. La mezcla agitada se enfrió a -73°C después una solución de cloroformo en THF (6 ml) se introdujo lentamente, manteniendo esta temperatura. Después de un adicional de 1 minuto, la reacción se enfrió rápidamente con ácido acético

126

(5 ml). La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano. El producto crudo se purificó por cromatografía de flash en sílice (utilizando diclorometano-hexano como eluyentes) para dar 4'-cloro-3-(1,1-dicloro-metil)-4-nitro-bifenil en 63% de producción;

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.33 (s) 1H; 8.10 (d) 1H; 7.7 (d) 1H; 7.68 (s) 1H; 7.55 (d) 2H; 7.50 (d) 2H.

4'-Cloro-3-(1,1-diclorometil)-4-nitrobifenil (0.4 g, 1.26 mmol) se disolvió en metóxido de sodio metanólico (15 mL; 0.5 M). La mezcla se reflujo por 12 horas bajo argón. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (1 ml), después unas pocas gotas de HCL concentrado se agregaron. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 4 horas. El solvente se evaporó así y la mezcla cruda se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con diclorometano en éter de petróleo) para producir el 4'-cloro-4-nitrobifenil-3-carbaldehído
10 (0.32 g, 1.26 mmol); m/z (APCI-) 260 (40%, $[\text{M}-\text{H}]^-$), 231 (100%).

Este aldehído (0.32 g, 1.26 mmol) se disolvió en ácido acético (5 mL) y perborato de sodio (0.23 g, 1.5 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a 50°C por 16 h. La mezcla se enfrió, el solvente se evaporó, el acetato de etilo se agregó y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para producir el ácido 4'-cloro-4-nitrobifenil-3-carboxílico (0.14 g, 41%); m/z [APCI-] 276 (100%, $[\text{M}-\text{H}]^-$), 247 (60%).
20

Este ácido (0.14 g, 0.5 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y el cloruro de oxalilo se agregó (87 μl , 1 mmol). La mezcla se agitó por 60 min a temperatura ambiente bajo argón. El solvente se evaporó y el
25

residuo se agregó a una solución de 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenilamina [Ejemplo A4] (0.10 g, 0.44 mmol) y trietilamina (70 μ l, 0.5 mmol) en diclorometano (4 ml). La mezcla se agitó por 90 mins a temperatura ambiente bajo argón y después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y agua salada (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con metanol-diclorometano-amonio ac.). El ácido 4'-Cloro-4-nitrobifenil-3-carboxílico [3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amida se obtuvo en 54% de producción; m/z [APCI+] 496 (100%, M+H⁺). El polvo de hierro (45 mg, 0.81 mmol) y cloruro de amonio (72 mg, 1.35 mmol) se mezclaron en agua (2 ml) y la 3-[metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amida de ácido 4'-cloro-4-nitrobifenil-3-carboxílico (0.13 g, 0.27 mmol) se agregó, se disolvió en MeOH (2 ml). La mezcla se calentó a 80°C por 90 min y después se filtró mientras estaba caliente. El diclorometano (30 ml) se agregó al filtrado enfriado. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y agua salada (10 ml), después se secó y el solvente se evaporó para dar una goma amarilla. Esta se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 ml) y trietilortoformato (4 ml). La mezcla se refluyó por 16 h bajo argón, después de enfriar así se agregó DBU (0.2 ml) y la mezcla se agitó por 10 mins a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con metanol-diclorometano-amonio acuoso) para producir el compuesto principal como una goma naranja;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.78-1.86 (m, 4H), 2.65-2.78 (m, 4H), 2.99

127

(t, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.54 (s, 1H);

el cual se convirtió en sal de hidrocloreuro mediante el tratamiento con una solución de HCl en éter.

5

Ejemplo E1

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3H-tieno[2,3-d]1triazina-4-ona

6-Fenil-3H-tieno[2,3-d][1,2,3]-triazinona (Indian Journal of
10 Chemistry, 9, 1971, 1209), (100 mg, 0.44 mmol) y 3-metoxi(4-pirrolidin-1-iletoxi)fenilamina (103 mg, 0.44 mMol) [Ejemplo A4] se reflujo en xileno (5 ml) por 16 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre aluminio neutral desactivado (eluyéndose con acetato de etilo-metanol) para dar [3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida
15 de ácido 2-amino-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico en 38% de producción;

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.7 (bs, 1H), 9.4 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.3 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 1.98 (m, 4H);
m/z [ES+], 438, [ES-] 436.

20

Este material (50 mg, 0.114 mmol) se trató con nitrato de butilo (1 ml) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con diclorometano-metanol-amonio ac.) para dar el compuesto principal;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.49 (m, 3H),
25 7.18 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.01

129

128

(t, 2H), 3.67 (m, 4H), 1.82 4H.

Ejemplo E2

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3-H-tieno-

5 [2,3-d]pirimidin-4-ona

[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida de ácido 2-Amino-5-fenil-tiofeno-3-carboxílico [Ejemplo E1] (28 mg, 0.064 mmol) se agitó a 95°C en ortoformato de trietilo (5 ml) por 24 h. La mezcla se enfrió, 4 gotas de DBU se agregaron y los volátiles se removieron. El
10 producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyéndose con diclorometano-metanol-amonio ac.) para dar el compuesto principal.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.42 (t, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).

15

Ejemplo F1

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3H-

tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

Una solución de 3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-2-(metiltio)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona [Ejemplo F2] 80 mg (0.16 mmol) en etanol (10 ml) se trató con Níquel Raney [W10, 50 mg) con agitación a temperatura ambiente por 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (utilizando acetonitrilo-agua-TFA) para dar el compuesto principal como
20 una sal de trifluoroacetato;

25

130

129

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.25 (bs, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.18 (m, 4H) 448.

5 **Ejemplo F2**

3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-2-(metiltio)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

El éster de metilo de ácido 5-Fenil 3-amino tiofenocarboxílico [Lancaster] (2 g, 8.54 mMol) y 2,2'Bis piridil tionato [Aldrich] (2 g, 8.54
10 mmol) se disolvieron en diclorometano (20 ml) después una solución de 3-metoxi(4-pirrolidin-1-iletoxi)fenilamina [Ejemplo A4] en diclorometano (20 ml) se introdujo. La mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente, después el solvente se removió y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyéndose con metanol-diclorometano), para dar éster de
15 metilo de ácido 3-{3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-fenil]-tioureido}-5-fenil-tiofeno-2-carboxílico en 52% de producción;

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.60 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.66 (m, 4H), 1.83 (m, 4H). m/z 512 (ES+)
20 510 (ES-).

Este éster (300 mg, 0.56 mmol) y carbonato de potasio (162 mg, 1.17 mmol) se suspendieron en DMF seco (5 ml) y se trataron con una solución de yoduro de metilo (83 mg, 0.59 mmol) en DMF (1 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por
25 cromatografía en gel de sílice (eluyéndose con diclorometano-metanol)

dando el compuesto principal en 50% de producción;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.72 (d, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.08 (m, 4H).

5

Ejemplo F3

3-[3-Metoxi-4-(pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-6-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

El éster de metilo de ácido 3-{3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tioureido}-5-fenil-tiofeno-2-carboxílico [Ejemplo F2] (100 mg, 0.2 mmol) se reflujo en tolueno (10 ml) por 16 horas. El producto se colectó de la solución enfriada por filtración en 42% de producción;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.80 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 1.76 (m, 4H); *m/z* [ES⁺] 480; (ES⁻) 478.

15

Ejemplo G1

2-[3-Metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenil]-5-fenoxi-isoindol-1,3-diona

6-Nitroindanona [J.Med.Chem., 19, 1976, 472-475] (900 mg, 5.0 mmol) se suspendió en diclorometano (25 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (0.05 ml) se agregó. La solución resultante se enfrió en hielo. En un segundo matraz, el ácido *m*-cloroperoxibenzoico [55%, Aldrich] (10 g) en diclorometano y se agitó por varios minutos. El material insoluble se removió por filtración a través de una membrana

20

25

hidrofóbica y el filtrado se evaporó para dar un polvo blanco. Una parte de este material (2.6 g) se agregó parte por parte a la indanona y la suspensión resultante se agitó por 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y el disulfito de sodio acuoso (20%; 10 ml). La capa acuosa se extrajo (30 ml x 3) con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), agua salada (10 ml), y se secó (MgSO₄) para producir 7-nitro-croman-2-ona cruda como un sólido café (1.1 g, ~70% puro);

10 ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.14 (d, 2H), 2.86 (d, 2H).

La 7-nitro-croman-2-ona cruda (1.1 g, aprox. 4.2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). La pirrolidina (0.35 ml) se agregó y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. La solución se absorbió en sílice y se eluyó utilizando metanol en diclorometano 3-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona se obtuvo como un sólido café (900 mg, 3.40 mmol);

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.62 (br, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.17 (d, 1H); 3.47 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 1.92
20 (m, 4H); MS (ES+) 265.2 (M+H⁺; 100%).

Esta amida (900 mg, 3.4 mmol) se disolvió en dimetilformamida (100 ml) y carbonato de potasio (516 mg) se agregó, seguido por yodometano (0.6 ml, 3.7 mmol). La solución se agitó por 5 horas, después se concentró *in vacuo*. El aceite residual se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y H₂O (50 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x
25

132

50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua salada (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para producir 3-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona como un aceite negro (900 mg, 3.2 mmol);

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.78 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.2 Hz); 7.68 (d, 1H, $J=2.2$ Hz); 7.36 (d, 1H, $J=8.2$ Hz); 3.93 (s, 3H); 3.46 (t, 4H, $J=6.6$ Hz); 3.34 (t, 2H, $J=7.7$ Hz); 2.55 (t, 2H, $J=7.7$ Hz); 1.89 (m, 4H).

Esta amida (900 mg, 3.2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y se trató con boro:tetrahidrofurano (1M, 10 ml). La mezcla de
10 reacción se calentó a 50°C por 4 horas, seguido por una adición adicional de boro:THF (10 ml). Después de calentar por un adicional de 16 horas, una tercer parte (10 ml) se agregó, y el calentamiento se mantuvo por un adicional de 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el metanol (10 ml) se agregó, seguido por ácido hidroclicó conc. (0.5 ml). La mezcla se
15 calentó a 80°C por 1 hora, después se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y H_2O (50 ml), las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las orgánicas combinadas se lavaron con agua salada (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El aceite café crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice
20 utilizando metanol en diclorometano como eluyente. 1-[3-(2-metoxi-4-nitrofenil)-propil]-pirrolidina se obtuvo como un aceite claro (186 mg, 22%);

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.80 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H), 7.29 (d, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.20 (m, 2H), 2.82 (m, 2H); 2.68 (m, 4H); 2.16 (m, 4H); 1.86 (m, 2H).

25 Esta amina (186 mg, 0.7 mmol) se disolvió en mezcla de 4:1 de

134

etanol:THF (20 ml), y paladio sobre carbono (10% de pasta húmeda; 100 mg) se agregó. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 16h, después se filtró por medio de ayuda de filtro y se evaporó para producir 3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenilamina como un aceite
5 Incoloro (148 mg, 90%);

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.88 (m, 1H); 6.21 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.61 (br, 2H); 2.49 (m, 8H); 1.77 (m, 6H).

Esta amina se utilizó en lugar de 3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenilamina en el uso del procedimiento del Ejemplo A4 para dar 2-
10 [3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenil]-5-fenoxi-isoindol-1,3-diona.

Ejemplo G2

4-(1,3-Dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metoximetoxi-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida

15 Una solución de 2-cloro-4-nitrofenol [Specs] (345 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml) se trató con hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite, 140 mg, 3.5 mmol), después éter de clorometilmetilo (193 mg, 182 μl , 2.4 mmol). La mezcla se agitó por 24 h después el metanol (5 ml) se agregó, la mezcla se agitó por un adicional de 1 h después se evaporó, el residuo
20 se disolvió en diclorometano, se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de flash (éter de dietilo-hexano) para lograr 1-cloro-2-metoximetoxi-4-nitro-benceno como un aceite claro;

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.55 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.53 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 8.05 (1H, d).

25 Este material (445 mg, 2.05 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y

13A

se trató con *N*-2-hidroxietilpirrolidina (288 mg, 2.5 mmol), e hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite, 90 mg, 2.3 mmol) se agregó. La mezcla se calentó a 80°C por 8 horas después se enfrió y se agitó a TA por 30 h. El solvente se removió *in vacuo*, y el residuo se sometió a

5 cromatografía de flash (amonio ac.-metanol-diclorometano) para lograr 1-[2-(2-metoximetoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina como un sólido de cera (449 mg, 1.5 mmol).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.81 (4H, m), 2.66 (4H, m), 2.97 (2H, t), 3.53 (3H, s), 4.25 (2H, t), 5.26 (2H, s), 6.95 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.00

10 (1H, d).

Este material (449 mg, 1.5 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) y se hidrógeno sobre 10% de Pd en carbono (100 mg) por 6 horas a RTP. El catalizador se removió por filtración y el filtrado se evaporó para dar 3-metoximetoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina como un sólido blanco;

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.80 (4H, m), 2.64 (4H, m), 2.86 (2H, t), 3.4 (2H, brs), 3.50 (3H, s), 4.07 (2H, t), 5.16 (2H, s), 6.28 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 6.76 (1H, d).

Este material se trató con anhídrido 3-fenoxiftálico en la misma manera que para 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina en

20 **Ejemplo A4** para dar el compuesto principal, el cual se cristalizó de TFA diluido en éter como una sal de trifluoroacetato.

Ejemplo G3

2-[3-(2-Metoxi-etoxi)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-isoIndol-1,3-diona

25

13C

135

Se trató 2-cloro-4-nitrofenol con cloruro de 2-metoxietilo [Aldrich] en lugar de éter de metilo clorometilo en el procedimiento del Ejemplo G2 para dar el compuesto principal, el cual se cristalizó de TFA diluido en éter como una sal de trifluoroacetato.

5

Ejemplo G4

2-[3-Metoximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-IsoIndol-1,3-diona

Se utilizó 1-cloro-2-metoximetil-4-nitro-benceno [Patente: EU 5084449 A] en lugar de 1-cloro-2-metoximetoxi-4-nitro-benceno en el procedimiento del Ejemplo G2 para lograr el compuesto principal como un sólido blanco como la sal de trifluoroacetato.

Ejemplo G5

2-[3-Hidroxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-IsoIndol-1,3-diona

Se trató 4-(1,3-Dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metoximetoxi-N-)-2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida [Ejemplo G2] con ácido trifluoroacético (1 ml, 1M en diclorometano). Después de 30 minutos, el solvente se removió para lograr el compuesto principal como una sal de trifluoroacetato.

Ejemplo G6

2-{4-[2-(2,5-Dimetil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-IsoIndol-1,3-diona

137

2,5-dimetil-pirrolidina se trató en la misma manera que azetidina en el **Ejemplo G11** para dar primero 1-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanona;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.86 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.85 (bm, 2H), 4.12 (bm, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.11 (bm, 1H), 1.99 (bm, 1H), 1.70 (bm, 2H), 1.30 (m, 6H).

Esta se trató en la misma manera que 1-azetidín-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanona [**Ejemplo 19**] para dar 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-2,5-dimetil-pirrolidina;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.15 & 1.05 (d, 6H).

Este material se trató en la misma manera que 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidina en el **Ejemplo G11** para dar el compuesto principal (como una mezcla de isómeros meso y enantiómeros).

Ejemplo G7

2-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-isolindol-1,3-diona

2-metilpirrolidina se trató en la misma manera que azetidina en el **Ejemplo G11** para dar primero 2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etanona; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.84 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (bm, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.53 (bm, 2H), 1.96 (bm, 4H), 1.20 (d, 3H). Esta se trató en la misma manera que 1-azetidín-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanona [**Ejemplo 19**] para dar 1-[2-(2-metoxi-4-

nitro-fenoxi)-etil]-2-metil-pirrolidina;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.66 (q, 1H, J=6.5 Hz), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.14 (d, 3H, J=6.07 Hz).

5 Este material se trató en la misma manera que 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidina en el Ejemplo G11 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G8

2-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-

10 fenoxi-isoindol-1,3-diona

2-Metilpiperidina se trató en la misma manera que azetidina en el Ejemplo G11 para dar primero 2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-(2-metil-piperidin-1-il)-etanona; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.85 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.72-1.65 (bm, 6H), 1.30-1.13 (bm, 6H);
15 *m/z* [AP+] 309.2 (MH⁺, 100%). Esta se trató en la misma manera que 1-azetidín-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanona [Ejemplo 19] para dar 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-2-metil-piperidina.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.86 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.91 (bm, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.85 (bm, 2H), 1.63 (bm, 4H), 1.56-1.50 (bm, 20 2H), 1.32-1.21 (bm, 6H); *m/z* [AP+] 323.2 (MH⁺, 100%). Este material se trató en la misma manera que 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidina en el Ejemplo G11 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G9

25 2-{4-[2-((c/s)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-

fenil}-5-fenoxi-isoindol-1,3-diona

2,5-(*cis*)-Dimetilpiperidina se trató en la misma manera que azetidina en el Ejemplo G11 para dar primero 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-(*c/s*)-2,6-dimetil-piperidina; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (q, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.84 (q, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.12 (d, 3H).

Esta se trató en la misma manera que 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanona [Ejemplo 19] para dar 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-(*c/s*)-2,6-dimetil-piperidina;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.55 (bm, 2H), 1.32 (m, 3H), 1.18 (d, 6H). Este material se trató en la misma manera que 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetiina en el Ejemplo G11 para dar el compuesto principal.

15

Ejemplo G10**2-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-isoindol-1,3-diona**

2,2,6,6-Tetrametilpiperidina se trató en la misma manera que azetidina en el Ejemplo G11 para dar primero 2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etanona;

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.84 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.77 (bm, 6H), 1.49 (s, 12H).

Esta se trató en la misma manera que 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanona [Ejemplo 19] para dar 1-[2-(2-metoxi-4-

25

nitro-fenoxi)-etil]-2,2,6,6-tetrametil-piperidina;

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.96 (m, 5H), 2.99 (t, 2H), 1.55 (bm, 2H), 1.08 (s, 12H).

Este material se trató en la misma manera que 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetiina en el Ejemplo G11 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G11

2-[4-(2-Azetidin-1-il-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenoxi-isoindol-

10 1,3-diona

Una suspensión de ácido (2-metoxi-2-nitro-fenoxi)acético (FEBS Lett. (1983), 153(2), 431), (3.12 g, 15.9 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió rápidamente a 0°C en un baño de hielo antes de cloruro de oxalilo (5.26 g, 41.7 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos, dando una solución clara. Los solventes se removieron *in vacuo* para dar cloruro de (2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-acetilo como un sólido amarillo pálido (3.41 g, 100%);

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.87 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

Una solución de este cloruro ácido (300 mg, 1.22 mol) se disolvió en diclorometano (12 ml) y se trató con azetidina (76 mg, 1.34 mmol) seguido por trietilamina (370 mg, 3.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h bajo una atmósfera de argón. El solvente se removió *in vacuo* para dar un aceite café oscuro que se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con diclorometano-

metanol-amonio acuoso) para dar 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanona como un aceite amarillo (150 mg, 46%);

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.88 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.34 (q, 2H).

5 Esta amida se disolvió en THF (15 ml) después boro (5.6 ml, 1M de solución en THF) se introdujo. La mezcla de reacción se agitó por 18 horas a 50°C bajo argón. El boro en exceso se enfrió rápidamente por la adición gota a gota de MeOH después HCl ac. (2M, 200 μl). El solvente se removió *in vacuo* y el aceite residual se dividió entre acetato de etilo y
10 una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua salada y se secaron sobre MgSO_4 . El solvente se removió *in vacuo* para producir 1-[2-(2-metoxi-2-nitro-fenoxi)-etil]-azetidina como un aceite rojo pálido (53 mg, 38%);

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (dd, 1H, $J=8.9$), 7.73 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.35 (t, 4H), 2.91 (t, 2H), 2.13 (t, 2H).

 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidina (53.5 mg, 0.21 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de THF y etanol (7 ml) y 10% de paladio sobre pasta de carbono (150 mg) se introdujo. La mezcla de
20 reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 50 horas a TA. El catalizador se filtró más por medio de ayuda de filtro y el filtrado se evaporó para dar 4-[2-azetidin-1-il-etoxi]-3-metoxi-fenilamina como un aceite café (47 mg, 100%). Este material se trató con anhídrido 3-fenoxiftálico en la misma manera que para 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-
25 metoxi-fenilamina en el Ejemplo A4 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G12

2-{4-[2-(7-Aza-biciclo[2.2.1]hept-7-Il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-Isolindol-1,3-diona

5 7-Aza-biciclo[2.2.1]heptano [J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(5), 1776-81], se trató en la misma manera que azetidina en el Ejemplo G11 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G13

10 2-{4-[2-(2-Aza-biciclo[2.2.2]oct-2-Il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-Isolindol-1,3-diona

2-Aza-biciclo[2.2.2]octano [J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(5), 1776-81], se trató en la misma manera que azetidina en el Ejemplo G11 para proporcionar el compuesto principal.

15

Ejemplo G14

2-{3-Metoxi-4-[2-(4-fenil-piperidin-1-Il)-etoxi]-fenil}-5-fenoxi-Isolindol-1,3-diona

20 4-Fenilpiperidina [AstaTech] se trató en la misma manera que azetidina en el Ejemplo G11 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G15

5-Fenoxi-2-(2-pirrolidin-1-Ilmetil-2,3-dihidro-benzo[1,4-dioxin-6-Il)-Isolindol-1,3-diona

25 2-Pirrolidin-1-Ilmetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamina

[WO 0121577 A2] se trató con anhídrido 3-fenoxiftálico en la misma manera que para 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina en el Ejemplo A4 para dar el compuesto principal.

5 **Ejemplo G16**

Dimetil-[7-(5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-croman-3-ilmetil]-amina

3-Dimetilaminometil-croman-7-ilamina [WO 0121577 A2] se trató con anhídrido 3-fenoxiftálico en la misma manera que para 4-(2-
10 diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina en el Ejemplo A4 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G17

**5-Fenoxi-2-(6-pirrolidin-1-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-
15 2-il)-isoindol-1,3-diona**

6-Pirrolidin-1-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilamina [WO 0121577 A2] se trató con anhídrido 3-fenoxiftálico en la misma manera que para 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina en el Ejemplo A4 para dar el compuesto principal.

20

Ejemplo G18

5-Fenoxi-2-(3-Pirrolidin-1-ilmetil-2H-cromen-7-il)-isoindol-1,3-diona

3-Pirrolidin-1-ilmetil-2H-cromen-7-ilamina [WO 0121577 A2] se
25 trató con anhídrido 3-fenoxiftálico en la misma manera que para 4-(2-

diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina en el Ejemplo A4 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G19

5 **5-Fenoxi-2-(6-pirrolidin-1-ilmetil-7,8-dihidro-naftalen-2-il)-
Isoindol-1,3-diona**

6-Pirrolidin-1-ilmetil-7,8-dihidro-naftalen-2-ilamina [WO
0121577 A2] se trató con anhídrido 3-fenoxiftálico en la misma manera que
para 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina en el Ejemplo A4
10 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G20

2-{3-Metoxi-4-[3-(4-fenil-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-
fenoxi-Isoindol-1,3-diona
15 4-Fenil-piperidina [Aldrich] se trató en la misma manera que
pirrolidina en el procedimiento del Ejemplo G21 para dar el compuesto
principal.

Ejemplo G21

20 **2-[3-Metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-5-fenoxi-
Isoindol-1,3-diona**

Una solución de 3-bromo-1-propanol (0.685 g, 4.93 mmol), 4-
nitroguaiacol (1 g, 5.91 mmol) y tributilfosfina (1.49 g, 7.36 mmol) en 20 ml
de tetrahidrofurano se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.49 g,
25 mmol), se agregó parte por parte durante 5 mins, y la mezcla resultante se

144

agitó por 16 hrs. El solvente se removió *in vacuo* y los residuos se dividieron entre acetato de etilo (25 ml) y 0.5 M de HCl (25 ml). La fase orgánica se lavó con 0.5M de NaOH (4 x 25 ml), agua (25 ml) y agua salada saturada (25 ml), después se secó y se concentró en un sólido amarillo pálido. Este se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyéndose con acetato de etilo-hexano) para dar 1-(3-bromo-propoxi)-2-metoxi-4-nitro-benceno como un sólido blanco (300m g, 21%);

¹H NMR (DMSO): δ 2.26-2.33 (m, 2 H), 3.64-3.67 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.21-4.24 (t, 2H), 7.20-7.23 (d, 1H), 7.74-7.75 (d, 1H), 7.88-7.91 (dd, 1H).

Este material (100 mg, 0.34 mmol) se trató con pirrolidina (27 mg, 0.37 mmol) y carbonato de potasio (96.7 mg, 0.68 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se calentó a 70°C por 16 hrs y la solución resultante se dividió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se extrajo y se lavó con agua (10 ml) y agua salada (5 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró para producir 1-[3-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-propil]-pirrolidina como un aceite amarillo (90 mg, 94%);

¹H NMR (DMSO): δ 1.66-1.70 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.44-2.55 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 4.14-4.18 (t, 2H), 7.17-7.19 (d, 1H), 7.73-7.75 (d, 1H), 7.87-7.9 (dd, 2H).

Esta amina (90 mg, 0.32 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se trató con 10% de paladio sobre carbono (40 mg) después la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno por 16 hrs. La mezcla se filtró a través de un obturador de celita y el filtrado se concentró para producir 3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenilamina como un aceite café (75 mg,

146

93%);

¹H NMR (DMSO): δ 1.66-1.69 (m, 4H), 1.76-1.79 (m, 2H), 2.44 (bm, 6H), 3.66 (s, 3H), 3.79-3.82 (t, 2H), 4.64 (bs, 2H), 6.02-6.05 (dd, 1H), 6.24-6.25 (d, 1H), 6.61-6.63 (d, 1H).

5 Esta anilina se trató con anhídrido 3-fenoxiftálico en la misma manera que para 4-(2-diisopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina en el Ejemplo A4 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G22

10 2-{3-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-fenoxi-IsoIndol-1,3-diona

N-metil-piperazina [Aldrich] se trató en la misma manera que pirrolidina en el procedimiento del Ejemplo G21 para dar el compuesto principal.

15

Ejemplo G23

2-[4-(3-Azepan-1-il-propoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenoxi-IsoIndol-1,3-diona

20 Hexametilenoamina [Aldrich] se trató en la misma manera que pirrolidina en el procedimiento del Ejemplo G21 para dar el compuesto principal.

Ejemplo G24

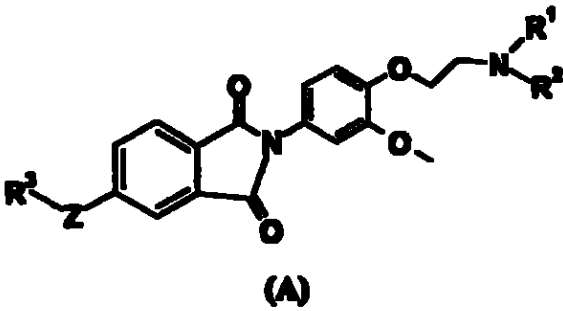
25 2-[3-Metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-5-fenoxi-IsoIndol-1,3-diona

Se trató morfolina [Aldrich] en la misma manera que pirrolidina en el procedimiento del Ejemplo G21 para dar el compuesto principal.

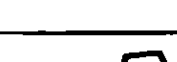
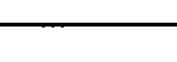
Las siguientes tablas dan ejemplos que ilustran pero no limitan la invención en ninguna manera.

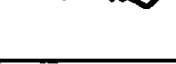
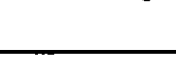
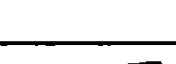
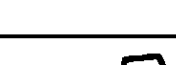
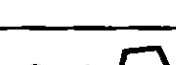
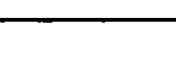
Tabla A

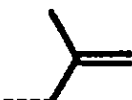
Comprendiendo los compuestos de la fórmula general (A), un subgrupo de la fórmula (I) en donde QY = un grupo ftalamidina, R⁶ = OMe y ML es un grupo oxietilo.



No. de Ejemplo		Z	R3	[M+H] + (AP+)
A1		enlace	Ph	473
A2		CH ₂	Ph	487

A3		NH	Ph	488
A4		O	Ph	459
A5		NH	Ph	458
A6		CH ₂	Ph	457
A7		S	Ph	475
A8		S	p-Cl-Ph	509, 511
A9		S	3-MeO-Ph	505
A10		S	4-HO-Ph	491
A11		S	4-F-Ph	493
A12		S	4-H ₂ N-Ph	490
A13		S	4-F ₃ C-Ph	543
A14		S	4-MeO-Ph	505
A15		O	4-Cl-Ph	493, 495

A16		O	4-F-Ph	477
A17		O	4-F ₃ C-Ph	527
A18		O	4-F-3-Cl-Ph	561, 563
A19		O	3-FI-Ph	477
A20		O	3-Cl-Ph	493, 495
A21		O	3- ^t Bu-Ph	515
A22		O	3-MeO-Ph	489
A23		O	3-Me-Ph	473
A24		O	4-Me-Ph	473
A25		O	4-NC-Ph	484
A26		O	2-NC-Ph	484
A27		O	2-MeS-Ph	505
A28		O	2-Br-Ph	537, 539

A29		O	2-Cl-Ph	493, 495
A30		O	2-F-Ph	477
A31		O	2-Et-Ph	487
A32		O	2,5-diF-Ph	495
A33		O	2-F ₃ C-Ph	527
A34		O	2,4-diF-Ph	495
A35		O	4-F-2-MeO-Ph	507
A36		O	2-MeO-Ph	489
A37		O		463
A38		O		451
A39		O		451
A40		O		437

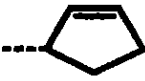
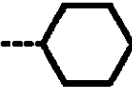
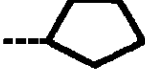
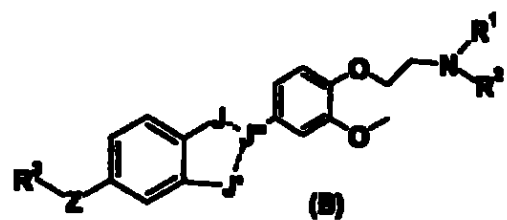
A41		O		449
A42		O		465
A43		O		451

Tabla B

Comprendiendo los compuestos de la fórmula general B, un subgrupo de la fórmula (I) en donde QY = un anillo benceno fusionado na
5 sobre un heterociclo de 5 miembros compuesto de los grupos J, J' y J'' y unido por medio de J''; R⁶ = OMe, ML es un grupo oxetilo y R³ = Ph



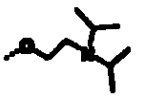
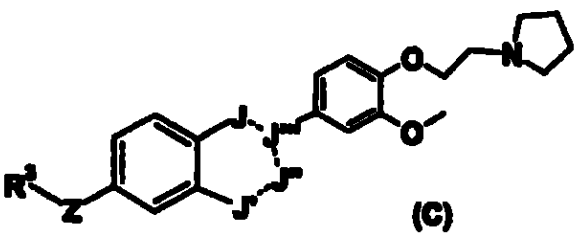
No. de Ejemplo		Z	J	J'	J''	[M+H] ⁺ [AP+, 100%]
B1		enlace	C=O	CH ₂	N	459
B2		enlace	CH ₂	C=O	N	459
B3		O	C=O	CH ₂	N	445

Tabla C

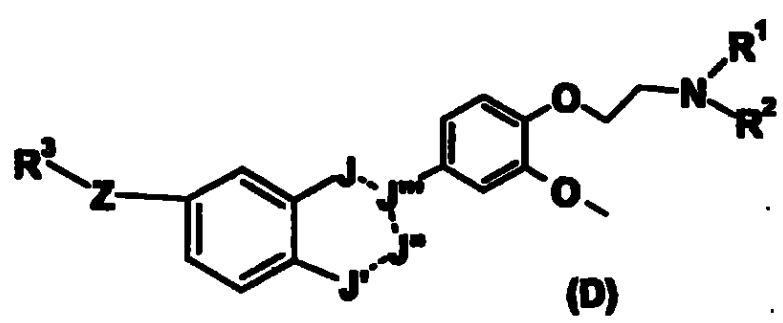
Comprendiendo los compuestos de la fórmula general (C), un subgrupo de la fórmula (I) en donde QY = un anillo benceno fusionado sobre un heterociclo de 6 miembros compuesto de los grupos J, J', J'' y J''' y unido por medio de J'''; ML es un grupo oxietilo y NR¹R² forman un anillo de pirrolidina.



No. de Ejemplo	R ³	Z	J	J'	J''	J'''	[M+H] ⁺ [AP ⁺ , 100%]
C1	Ph	O	C=O	N=	=N-	N	459
C2	Ph	O	C=O	N=	=CH-	N	458
C3	Ph	O	C=O	NH-	C=O	N	474
C4	Ph	O	C=O	N=	=CMe-	N	472
C5	Ph	enlace	C=O	N=	=N-	N	443
C6	Ph	enlace	C=O	N=	=CH-	N	442
C7	Ph	enlace	C=O	NH-	C=O	N	458
C8	Ph	enlace	C=O	-N=	=CMe-	N	456
C9	Alilo	O	C=O	N=	=CH-	N	422

Tabla D

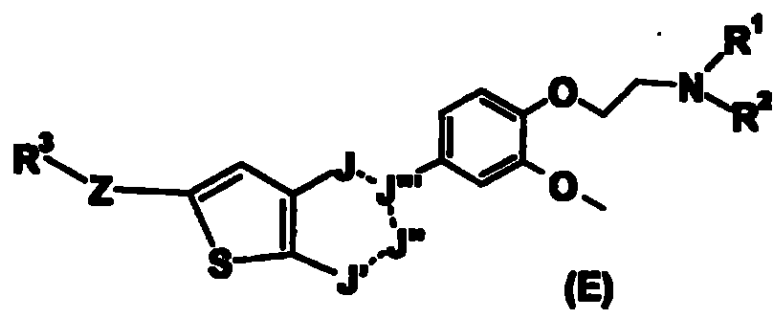
10 Comprendiendo los compuestos de la fórmula general (D), un subgrupo de la fórmula (I) en donde QY = un anillo benceno fusionado sobre un heterociclo de 6 miembros compuesto de los grupos J, J', J'', y J''' y unido por medio de J'''; ML es un grupo oxietilo, R⁶ = OMe.



No. de Ejemplo		R ³	Z	J	J'	J''	J'''	[M+H] ⁺ [AP ⁺]
D1		Ph	O	C=O	N=	=N-	N	459
D2		Ph	O	C=O	N=	-CH-	N	458
D3		Ph	O	C=O	NH-	C=O	N	474
D4		Ph	O	C=O	N=	=CMe-	N	472
D5		4-ClPh	enlace	C=O	N=	=CH-	N	476, 478

Tabla E

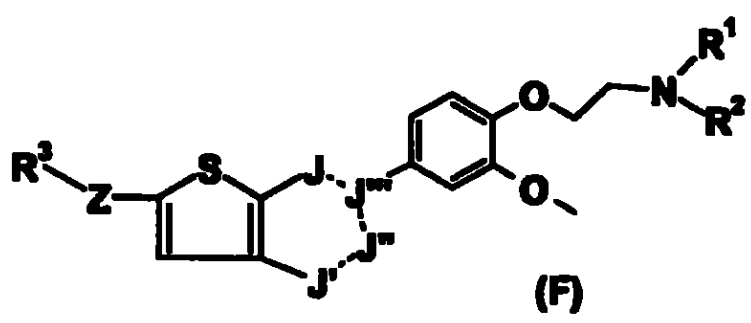
Comprendiendo los compuestos de la fórmula general (E), un subgrupo de la fórmula (I) en donde QY = un anillo tiofeno fusionado sobre un heterociclo de 6 miembros compuesto de los grupos J, J', J'' y J''' y unido por medio de J'''; ML es un grupo oxletilo, R³ = Ph; R⁶ = OMe, Z = un enlace.



No. de Ejemplo		A	A'	A''	A'''	[M+H] ⁺ [AP ⁺ , 100%]
E1		C=O	N=	=N-	N	449
E2		C=O	N=	=CH-	N	448

Tabla F

Comprendiendo los compuestos de la fórmula general (F), un subgrupo de la fórmula (I) en donde QY = un anillo tiofeno fusionado sobre un heterociclo de 6 miembros compuesto de los grupos J, J', J'' y J''' y unido por medio de J'''; ML es un grupo oxietilo, R³ = Ph; R⁶ = OMe; Z = un enlace.

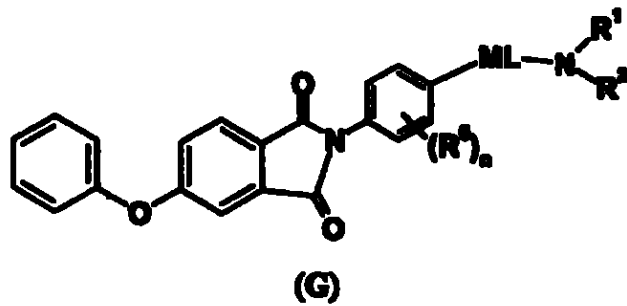


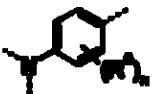
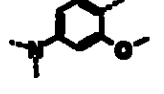
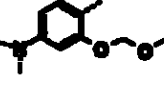
No. de Ejemplo		J	J'	J''	J'''	[M+H] ⁺ [AP+, 100%]
F1		C=O	N=	=CH-	N	448
F2		C=O	N=	=C(Sme)-	N	494
F3		C=O	NH	C=S	N	480

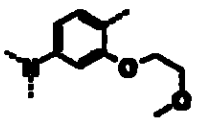
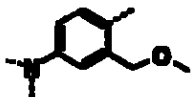
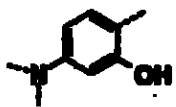
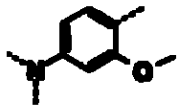
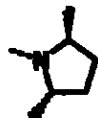
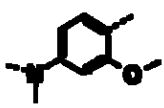
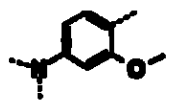
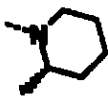
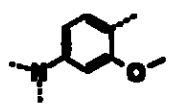
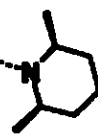
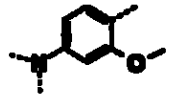
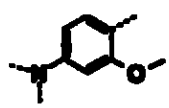
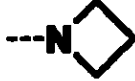
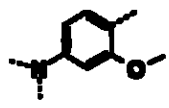
Tabla G

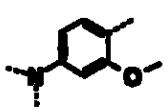
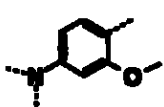
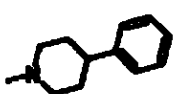
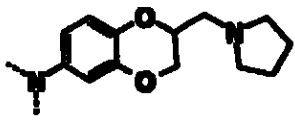
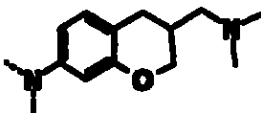
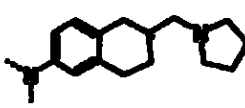
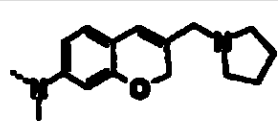
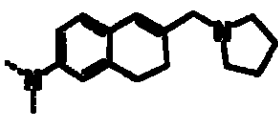
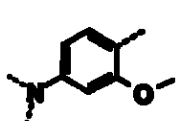
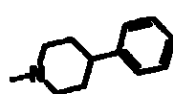
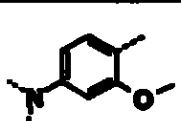
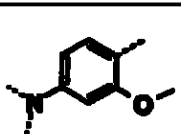
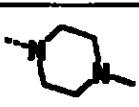
Comprendiendo los compuestos de la fórmula general (G), un subgrupo de la fórmula (I) en donde QY = un grupo ftalamida y Z es O y R³

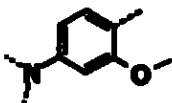
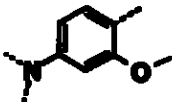
5 = Ph (=fenilo).



No. de Ejemplo		MLN	R ² -N-R ¹	[M+H] ⁺ AP+
G1		-(CH ₂) ₃ -		457
G2		-O-(CH ₂) ₂		489

G3		-O-(CH ₂) ₂		503
G4		-O-(CH ₂) ₂		473
G5		-O-(CH ₂) ₂		445
G6		-O-(CH ₂) ₂		487
G7		-O-(CH ₂) ₂		473
G8		-O-(CH ₂) ₂		487
G9		-O-(CH ₂) ₂		501
G10		-O-(CH ₂) ₂		529
G11		-O-(CH ₂) ₂		445
G12		-O-(CH ₂) ₂		485

G13		$-O-(CH_2)_2$		499
G14		$-O-(CH_2)_2$		549
G15				457
G16				455
G17				453
G18				453
G19				451
G20		$-O-(CH_2)_3-$		563
G21		$-O-(CH_2)_3-$		473
G22		$-O-(CH_2)_3-$		502

G23		-O-(CH ₂) ₃ -		501
G24		-O-(CH ₂) ₃ -		489

Los ejemplos dados muestran un pKi en unión a la forma 353 del receptor 11CBy de >6; los ejemplos más potentes podrían tener un pKi en el rango de 7.5-8, por ejemplo A5, C5, F1.

5 La actividad de los compuestos utilizados en esta invención se han valorado por los ensayos de unión competitivos para los receptores 11CBy, como sigue.

Estudios de Unión de Radioligante

10 Los ensayos de unión de radioligante se llevaron a cabo sobre membranas bien lavadas de células HEK293 que expresan establemente receptores 11CBy. Las membranas (5-15 mg de proteína) se incubaron con Hormona Concentradora de [¹²⁶I]-Melanina (0.22 nM) (obtenida de NEN) en la presencia y ausencia de compuestos de prueba competitivos
15 por 45 min a 37°C en un regulador (pH 7.4), que contiene 50 mM de Tris y 0.2% de BSA. La unión no específica se definió utilizando 0.1 mM de Hormona Concentradora de Melanina (obtenida de Bachem). Los compuestos de prueba se agregaron a concentraciones entre 10M y 10 pM en 10 etapas de concentración. Siguiendo la incubación, la reacción se
20 detuvo por filtración a través de GF/B filtros y se lavó con 4x1 ml de 50

150

mM de regulador Tris congelado. Se agregó microscint 200 (Packard) a los filtros y la radioactividad se midió utilizando un Contador Superior Packard.

5 El cpm unido en la presencia del compuesto de prueba se expresó como una fracción del cpm unido en la ausencia del compuesto de prueba y se representó contra la concentración del compuesto. De este se determinó un IC50 del cual se calculó el pKi.

10 Los compuestos descritos en los Ejemplos tienen un valor pKi de más de 6. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos A5, C5 y F1 tienen un pKi en el rango 7.5-8.

Estudio sobre los Efectos de Antagonistas 11CBy sobre el Glucagon Plasma y Niveles de Glucosa de Sangre

15 En ratas CD XXXXXXXXXX canuladas por vena y de arteria crónicamente femoral, HCM @ 50 ug/kg (iv) se produjeron 48.7% y 21% de aumentos en el glucagon plasma del valor de pre-tratamiento después de 5 y 15 minutos respectivamente. Los efectos glucagonotrópicos de HCM produjeron un aumento máximo en la concentración de glucosa de sangre después de 15 min (101%).

20 La administración intravenosa del compuesto principal del Ejemplo A4 (pKi=7.7) a un nivel de 15 mg/kg cinco minutos antes de la inyección de bolo i.v. en el modelo de secreción de glucagon de rata se redujo el aumento en el glucagon plasma a 2.7% después de 15 min sin aumentar después de 5 minutos, mientras que la glucosa de sangre
25 aumentó por sólo 44%.

160

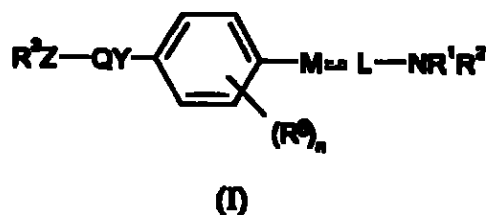
Tabla 1. Glucagon plasma (pg/ml) y niveles de glucosa de sangre (mmol/l) en ratas CD concientes

Glucagon plasma			
Grupos	0	5 min	15 min
Vehículo (1 ml/kg)	26.3±1.6 (6)	29.35±3.7(7)	25.74±1.3(7)
HCM (50 ug/kg)	23.6±1.2(6)	35.16±2.5(7)	28.67±1.61(7)
Ejemplo A4 (15 mg/kg) + HCM	23.45±1.16 (7)	30.85±2.01(7)	22.87±0.56(5)
Glucosa de sangre			
Grupos	0	5 min	15 min
Vehículo (1 ml/kg)	6.06±0.11(7)	6.14±0.23(7)	6.3±0.25(7)
HCM (50 ug/kg)	5.87±0.22(7)	6.5±0.33(7)	11.81±1.27(7)
Ejemplo A4 (15 mg/kg) + HCM	5.35±0.23(7)	6.46±0.46(7)	7.71±0.43(7)

5 Paréntesis = números de animal. Ejemplo A4 dado solamente producido sin cambio ni en glucagon plasma ni en los niveles de glucosa de sangre. El glucagon plasma determinado por equipo RIA comercial.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) comprendiendo:



una sal o solvato de los mismos, en donde

- 5 M es un grupo seleccionado del grupo que consiste de O, S, C=O, NH y CH₂;

L es una cadena de alquileo de 2 o 3 miembros;

- en donde M-L juntos pueden sustituirse opcionalmente por al menos una porción seleccionada del grupo que consiste de metilo, etilo, hidroxilo, y alcoxi C₁₋₃;

(i) R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo ramificado o recto C₁₋₆ que puede sustituirse opcionalmente por fenilo, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆;

- 15 o (ii) R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-8 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros y dicho anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de fenilo y de uno a cuatro alquilo C₁₋₃;

cada R^a es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidroxil, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} , halo, alquenilo C_{2-3} , bencilo, y $-C(R^a)NOR^b$, en donde R^a y R^b cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de
5 hidrógeno, metilo, metoximetilo, metoximetoxi, y metoxietoxi; y n es 1, 2, 3 o 4;

QY es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico en donde Q y Y cada uno son un anillo de dicho grupo heterocíclico fusionado bicíclico, en donde dicho anillo Y contiene de 1 a 3 nitrógenos y se une al anillo
10 fenilo de la fórmula (I) por medio de un átomo de nitrógeno, y dicho anillo Q es un anillo heterocíclico o arilo de 5 o 6 miembros que tiene un grupo ZR^3 ; Z se une al anillo Q;

Z se selecciona del grupo que consiste de un enlace directo, NH, NCH_3 , O, S y CH_2 ; y

15 R^3 es un grupo seleccionado del grupo que consiste de arilo, alqu-2-en-il-ilo, cicloalquilo y cicloalqu-2-en-1-ilo y en donde dicho arilo, alqu-2-en-1-ilo, cicloalquilo, y cicloalqu-2-en-1-ilo se sustituyen opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo C_{1-3} , halo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, alcoxi C_{1-3} , clano, trifluorometilo, y metiltio.
20

2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque M es O o CH_2 .

3. El compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque M es O.

25 4. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado

porque L es $(CH_2)_2$.

5. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque L se une al anillo fenilo de la fórmula (I) por medio de un sustituyente R^6 ubicado en la posición orto en relación al grupo M para
5 formar una estructura bicíclica.

6. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha estructura bicíclica se selecciona del grupo que consiste de 1,4-benzodioxano, benzopirano, 1,2-dihidrobenzopirano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y 1,2-dihidronaftaleno.

10 7. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque (I) R^1 y R^2 independientemente son un alquilo C_{1-8} .

8. El compuesto según la reivindicación 7, caracterizado porque R^1 y R^2 independientemente son metilo e isopropilo.

9. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado
15 porque (ii) cuando R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4- a 8- miembros, dicho anillo heterocíclico de 4- a 8- miembros se selecciona del grupo que consiste de azetendinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo.

10. El compuesto según la reivindicación 9, caracterizado
20 porque NR^1R^2 representa un grupo pirrolidinilo.

11. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque NR^1R^2 representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituido por 1 a 4 grupos metilo o un grupo fenilo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado
25 porque QY es un anillo heterocíclico fusionado bicíclico 5,5; 5,6; 6,5; o

6,6. 13. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque QY es un grupo seleccionado de Isoindol-1,3-diona, 2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 3-H-benzo[d](1,2,3)triazin-4-ona, 3-H-quinazolin-4-ona, 1-H-quinazolin-2,4-diona, 3-H-tieno[2,3-d]-1-triazina-4-ona, 3-H-tieno[2,3d]pirimidin-4-ona, 3-H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona, 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-4-ona, 2-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona.

10 14. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque al menos uno de R⁶ se encuentra en la posición orto con respecto al grupo M.

15. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R⁶ es metoxi.

16. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es un enlace o un átomo de oxígeno.

15 17. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R³ se selecciona del grupo que consiste de (i) fenilo que se sustituye opcionalmente por halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, clano o trifluorometilo, (ii) cicloalquilo C₆₋₇, (iii) 2-cicloalquenilo C₆₋₇, y (iv) alqu-2-en-1-ilo C₃₋₆.

20 18. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R³ representa fenilo.

19. 3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-7-fenil-3H-benzo-[d][1,2,3]triazin-4-ona y ácido fisiológicamente aceptable.

25 20. 3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3H-tieno-[3,2-d]pirimidin-4-ona y sales de adición ácidas fisiológicamente

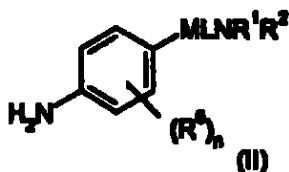
aceptables de la misma.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente
5 aceptables.

22. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo para utilizarse en terapia.

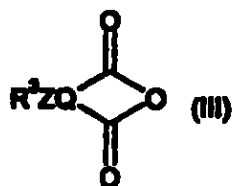
23. Un compuesto según la reivindicación 1 útil en la elaboración de un agente terapéutico para el tratamiento de uno o más de
10 los desórdenes seleccionados del grupo que consiste de obesidad, diabetes, depresión principal, esquizofrenia, desórdenes de sueño y ansiedad.

24. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un anillo de 5
15 miembros que contiene dos grupos carbonilo comprendiendo reaccionar una anilina de la fórmula (II)

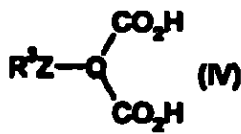


o un derivado protegido de la misma con un anhídrido de la fórmula (III)

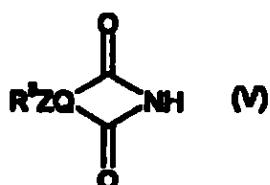
165



un ácido ortodicarboxílico de la fórmula (IV)



o una imida de la fórmula (V)



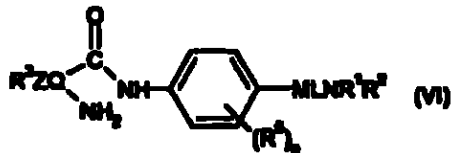
5

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^0 , Z, Q, Y, M y L son según se define en la fórmula (I).

25. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un anillo de 5 miembros que contiene un grupo carbonilo único comprendiendo reducir un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es un anillo de 5 miembros que contiene 2 grupos carbonilo.

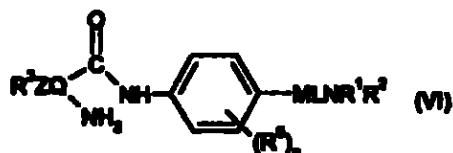
26. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un heterociclo de 6 miembros comprendiendo la ciclización de un compuesto de la fórmula (VI)

127



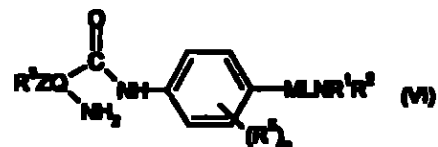
en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

27. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es una pirimidina-2,4-diona comprendiendo reaccionar una amina de la fórmula (VI)



- con un agente carboxílico y una base en un solvente aprótico y en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

28. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es 1,2,3-triazin-4-ona comprendiendo la diazotización de un compuesto de la fórmula (VI)

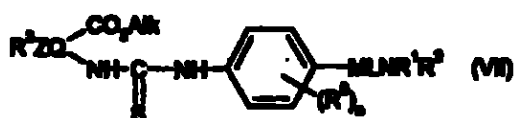


- seguido por el tratamiento con una base y en donde R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

29. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I)

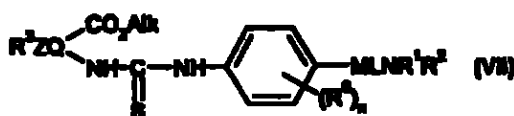
167

según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un anillo pirimidinona que contiene un grupo tiocarbonilo en la posición 2, comprendiendo reaccionar una tiourea de la fórmula (VII)



5 o un derivado protegido de la misma al calentar dicha tiourea en un solvente de ebullición alta y en donde R³, Z, Q, R⁶, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I), y Alk es alquilo C₁₋₄.

30. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es una pirimidinona que
10 tiene un grupo alquiltio en la posición 2 comprendiendo reaccionar una tiourea de la fórmula (VII)

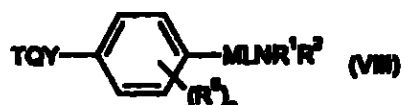


con un haluro de alquilo en un solvente polar aprótico y en donde R³, Z, Q, R⁶, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I) o son
15 derivados protegidos de los mismos y Alk es alquilo C₁₋₄.

31. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es un derivado de
piridimidiona, no sustituida en la posición 2 comprendiendo reaccionar una
pirimidinona correspondiente que tiene un grupo alquiltio en la posición 2
20 con níquel Raney en un solvente.

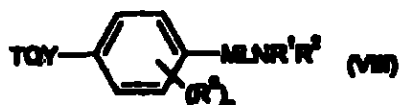
169

32. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII),



5 en donde T es un grupo de salida, con un compuesto capaz de introducir el grupo R³Z, y en donde Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

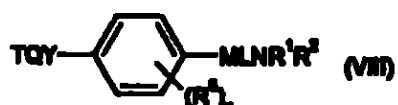
33. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es un enlace y R³ es un
10 grupo arilo comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida



con (I) un ácido arilborónico en una reacción de acoplamiento Suzuki o (II) con un reactivo de arilo-estaño y una reacción de desplazamiento Stille y
15 en donde Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

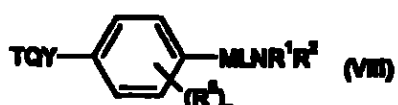
34. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es un grupo metileno comprendiendo tratar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un
20 grupo de salida

169



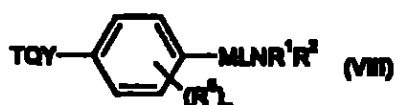
con un compuesto órgano zinc o un órgano magnesio en la presencia de un catalizador de paladio, y en donde Q, Y, R⁰, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

- 5 35. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es NH o NCH₃ comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida



- 10 con una imina en la presencia de un catalizador de paladio bajo condiciones Buchwald estándares, y en donde Q, Y, R⁰, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

36. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es azufre comprendiendo
15 reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida

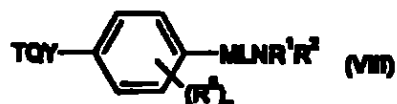


con un tiol en la presencia de una base, y en donde Q, Y, R⁰, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

- 20 37. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I)

171

según la reivindicación 1, caracterizado porque Z es oxígeno comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) en la cual T es un grupo de salida



5 con un alcohol en la presencia de un hidruro de metal alcali y un solvente aprótico, y en donde Q, Y, R³, n, M, L, R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I).

38. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1
 útil para inhibir la hiperglicemia inducida por HCM al reducir la
 10 hiperglucagonemia inducida por HCM.

273
171

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 04034243 00000000 folios: 1/2
Fecha (Año): 2004-04-14 16:38:08
Trámite : 011 PCI-PRIENT 3/9 FASE NUCI 411 PREP-HINC
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COLECCIONES



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ 1
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

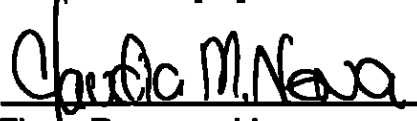
- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



AA
172

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

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

Oficio N° 05221

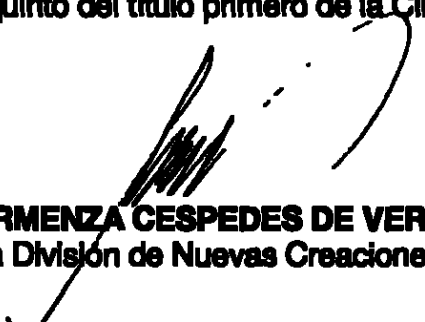
ASUNTO:	Radicación N°	04-34243
	Solicitud internacional	PCT/US02/32740
	Fecha inicio fase nacional	15/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 de mayo de 2004

202059

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia