



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-39908

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "COMPUESTOS DE QUINOLONA TERAPEUTICOS CON PROPIEDADES ANTAGONISTAS
DE 5HT"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 215/42

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ,D.C. 30 ABR. 2004

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REGISTRADO EN EL LIBRO
Radicación : 04039900 00000000 Folios: 211
Fecha (DD): 2004-04-30 16:18:30
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NOCI 411 PRESENTAR
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: **ASTRAZENECA AB**Dirección: S-151 85 Södertälje,
SueciaNacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: CHAPDELAINE, Marc; DAVENPORT, Timothy; HAEBERLEIN, Markus; HORCHLER, Carey; PIERSON, Edward; SOHN, Daniel y MCCAULEY, John

Dirección: AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437; 221 Hawthorne Lane, Wilmington, DE 19803; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje; y AstraZeneca Pharmaceuticals, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437.

Nacionalidad o Domicilio: EEUU, EEUU, SUECIA, EEUU, EEUU, SUECIA Y EEUU

PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01987Fecha: 01-11-2002Publicación Internacional No. WO 03/037871 A1Fecha: 08-05-2003

⑥

Título (54) "COMPUESTOS DE QUINOLONA TERAPÉUTICOS CON PROPIEDADES ANTAGONISTAS DE 5HT"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 215/42A61K31/496

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

SE

01-11-2001

0103648-2

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 29.174Fecha: Abril 13 de 2004

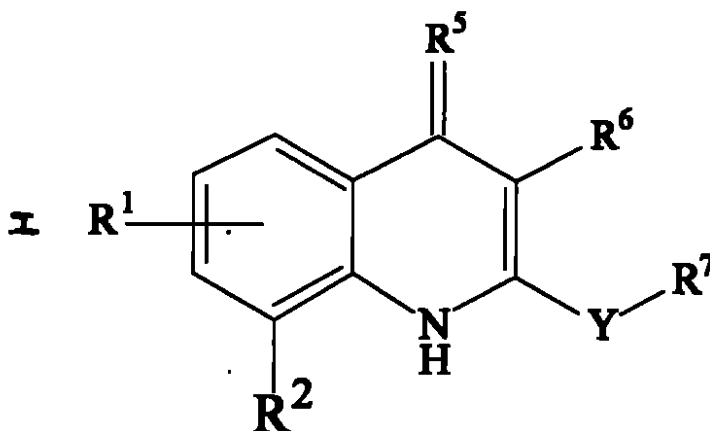
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ 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 y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.881 Btá. T.P. 10.784

Suplen...
Radicacion : 800176089-2
Folios: 211
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 29,174
FECHA : ABRIL 13 DE 2004

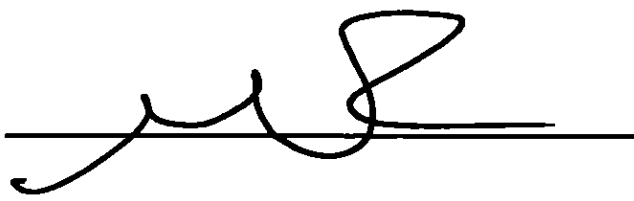
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20339715	13/04/2004	14,980,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

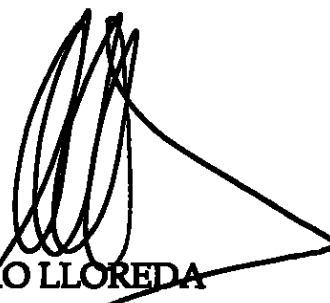
SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

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 RICAURTE 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

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

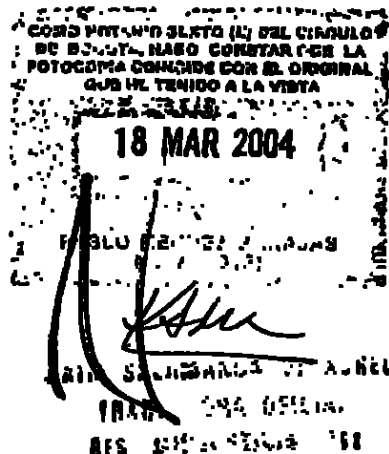
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



4.

CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

CERTIFICA la firma de Anne-Marie Bonde, como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENECA AB, 2000-09-01.

Firmado: MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular María Smith Rueda, bajo el número 339696, el día 19 de septiembre del 2000.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

1

Astrazeneca Aktiebolag
Astrazeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, 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 y/o JOSE LLOREDA CAMACHO 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 fin indicado; elevar solicitudes, declaraciones y peticiones; 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 tomar, en fin, todas las medidas que creyeron 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 y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, 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, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned,

Astrazeneca Aktiebolag
Astrazeneca AB, a corporation organized
and existing under the laws of Sweden,

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

heraby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO 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 1 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 and/or JOSE LLOREDA CAMACHO 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 to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments 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 valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

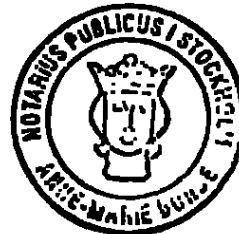
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property,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

Given and signed this

Astrazeneca AB

Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
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).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 19 , 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.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
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).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 , 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.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

~~Estados Unidos de América~~ STATE OF SWEDEN

Estado de {ss
Condado de ESTOCOLMO

Hoy 30 de Ago. de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU , a quien conozco y de

quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
os Coordinadora de Formalidades de ASTRAZENECA AB

la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia, SUECIA,
domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, on 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 (CORPORATION)

~~United States of America~~ STATE OF SWEDEN

State of {ss
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug. 2000,
came SONYA CELEBIOGLU
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

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, ~~United States~~
domiciled at the City of SUDERTALJE,
State of SWEDEN,
and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; 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.

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.

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public

7

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

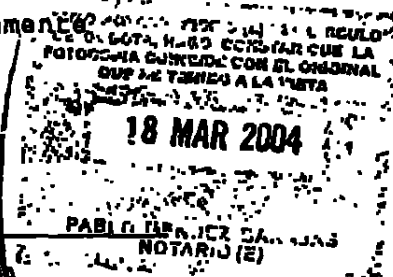
El suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la
existencia de _____
una _____
sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de
_____, Estados Unidos de América,

domiciliada en _____, Estado de _____
_____, Estados Unidos de América; y

(2) Que quien otorga el poder anexo está debidamente
autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

CONSUL DE COLOMBIA



EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

previa la confrontación correspondiente DA
FU de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Ana Marie Bouge, Nohora Fabrega
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Quince dólares US\$ 15



EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonya Celebioglu

quien firma el documento que antecede ejercía para la
fecha el cargo de Coordinadora

de la Sociedad Astra Seneq AB

que existe de conformidad con las leyes de Suecia

según se acreditó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha.....2000-09-01..... No: 209

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Cien dólares US\$ 100



COMO NOT. DE ACTO. EL C. CIRCULO
DE BOGOTA, NO SE CUMPLE QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDA CON EL ORIGINAL
QUE SE VALE A LA VISTA

18 MAR 2004

PAULO REYES SANCHEZ
BOGOTA

RECEIVED
SECRETARIA DE DEFENSA
BOGOTA
19 MAR 2004

RECEIVED
SECRETARIA DE DEFENSA
BOGOTA
19 MAR 2004

RECEIVED
SECRETARIA DE DEFENSA
BOGOTA
19 MAR 2004

Expediente No		04039908	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Vacio

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01987

A. CLASIFICACION DE MATERIA
C07D 215/42; 215/48; 215/233; 207/14; 241/04; 243/08; 265/30; 401/14; 413/14; A61K 31/496; 31/551; 31/5377, A61P 1/00; 3/04; 5/00; 15/00; 21/02; 25/14; 25/20; 25/22; 25/24; 25/28; 43/00 // A61K 31/4025; IPC7: 31/435

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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)
DATOS CHEM ABS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEMCATS, EPO-INTERNO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 0040554 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION), 13 de Julio de 2000 (13.07.00), Resumen; Ejemplos 27-30, 44-48, 51-52, 57-60, 64 y 70-114 (análogos con el mismo uso que son ligandos de 5-HT)	1-43
A	US 5246935 A (LONE JEPPESEN ET AL), Septiembre 21, 1993 (21.09.93), Resumen; Ejemplos 30-31 y 38 (análogos que son ligandos de 5-HT)	1-43
A	WO 0134597 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION), 17 de Mayo de 2001 (17.05.01), Resumen; Ejemplos 6-8 (análogos que son ligandos de 5-HT)	1-43

☐ 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
 - 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional
Enero 31 de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
04-02-2003

Nombre y dirección de correo de ISA
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado
Per Renström/Eö
Tel. No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01987**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 42

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver próxima hoja

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 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.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01987

La reivindicación 42 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/Regla 39.1 (iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido realizada para esta reivindicación. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01987

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0040554	A1	13/07/00	AU	2490900	A	24/07/00
				BR	0007424	A	09/10/01
				CN	1336916	T	20/02/02
				CZ	20012444	A	13/02/02
				EP	1147083	A	24/10/01
				HU	0200309	A	29/06/02
				IL	143979	D	00/00/00
				JP	2002534411	T	15/10/02
				NO	20013369	A	03/09/01
US	5246935	A	21/09/93	AT	125802	T	15/08/95
				AU	653956	B	20/10/94
				AU	8441391	A	17/03/92
				CA	2089768	A	25/02/92
				DE	69111815	D,T	18/04/96
				DK	203990	D	00/00/00
				DK	544765	T	27/12/95
				EP	0544765	A,B	09/06/93
				SE	0544765	T3	
				FI	930799	A	23/02/93
				IE	73475	B	04/06/97
				IE	912983	A	26/02/92
				IL	99211	A	31/01/96
				JP	6500546	T	20/01/94
				NO	930631	A	23/04/93
				NZ	239502	A	26/07/94
				PT	98768	A,B	31/07/92
				WO	9203426	A	05/03/92
				ZA	9106652	A	27/05/92
WO	0134597	A1	17/05/01	AU	5152300	A	06/06/01
				BR	0015425	A	16/07/02
				EP	1228064	A	07/08/02

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/01987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/42; 215/48; 215/233; 207/14; 241/04; 243/08; 265/30; 401/14; 413/14, A61K 31/496; 31/551; 31/5377. A61P 1/00; 3/04; 5/00; 15/00; 21/02; 25/14; 25/20; 25/22; 25/24; 25/28; 43/00 //A61K 31/4025;

IPC7: 31/435

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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM. ABS DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEMCATS, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0040554 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION), 13 July 2000 (13.07.00), Abstract; Examples 27-30, 44-48, 51-52, 57-60, 64 and 70-114 (analogues with same use that are 5-HT ligands) --	1-43
A	US 5246935 A (LONE JEPPESEN ET AL), 21 Sept 1993 (21.09.93), Abstract; Examples 30-31 and 38 (analogues that are 5-HT ligands) --	1-43
A	WO 0134597 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION), 17 May 2001 (17.05.01), Abstract; Examples 6-8 (analogues that are 5-HT ligands) -- -----	1-43



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2003

Date of mailing of the international search report

04 -02- 2003

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Per Renström/EÖ
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/01987

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.: 42
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
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:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

14

11

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

15
International application No.
PCT/SE 02/01987

Claim 42 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/12/02

International application No.

PCT/SE 02/01987

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	0040554	A1	13/07/00	AU	2490900 A	24/07/00
				BR	0007424 A	09/10/01
				CN	1336916 T	20/02/02
				CZ	20012444 A	13/02/02
				EP	1147083 A	24/10/01
				HU	0200309 A	29/06/02
				IL	143979 D	00/00/00
				JP	2002534411 T	15/10/02
				NO	20013369 A	03/09/01
US	5246935	A	21/09/93	AT	125802 T	15/08/95
				AU	653956 B	20/10/94
				AU	8441391 A	17/03/92
				CA	2089768 A	25/02/92
				DE	69111815 D,T	18/04/96
				DK	203990 D	00/00/00
				DK	544765 T	27/12/95
				EP	0544765 A,B	09/06/93
				SE	0544765 T3	
				FI	930799 A	23/02/93
				IE	73475 B	04/06/97
				IE	912983 A	26/02/92
				IL	99211 A	31/01/96
				JP	6500546 T	20/01/94
				NO	930631 A	23/04/93
				NZ	239502 A	26/07/94
				PT	98768 A,B	31/07/92
				WO	9203426 A	05/03/92
				ZA	9106652 A	27/05/92
WO	0134597	A1	17/05/01	AU	5152300 A	06/08/01
				BR	0015425 A	16/07/02
				EP	1228064 A	07/08/02

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Mayo 8 de 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/037871 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 215/42, 215/48, 215/233, 207/14, 241/04, 243/08, 265/30, 401/14, 413/14, A61K 31/496, 31/551, 31/5377, A61P 1/00, 3/04, 5/00, 15/00, 21/02, 25/14, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00 // A61K 31/4025

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/01987

(22) Fecha de Registro Internacional: Noviembre 1 de 2002 (01.11.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0103648-2 Noviembre 1 de 2001 (01.11.2001) SE

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): CHAPDELAIN, Marc [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). DAVENPORT, Timothy [US/US]; 221 Hawthorne Lane, Wilmington, DE 19803 (US). HAEBERLEIN, Markus [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HORCHLER, Carey [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). PIERSON, Edward [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). SOHN, Daniel [US/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). MCCAULEY, John [US/US]; AstraZeneca Pharmaceuticals, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, 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) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, 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).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (i)) para las siguientes designaciones 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, 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)

- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

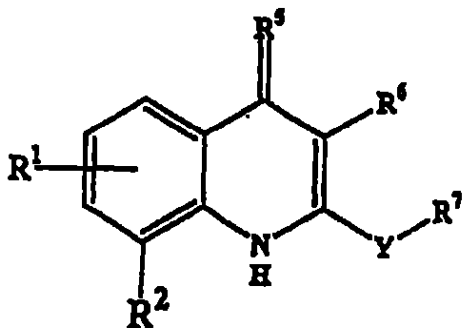
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "COMPUESTOS DE QUINOLONA TERAPÉUTICOS CON PROPIEDADES ANTAGONISTAS DE 5HT.."

WO 03/037871 A1



(I)

(57) Resumen: Aquí es proporcionado un compuesto que tiene la fórmula (I), (R² es típicamente un átomo de nitrógeno terciario, siendo tanto cualquier alquilo sustituido o miembro de un anillo heterocíclico; R⁷ es típicamente un anillo aromático monocíclico o bicíclico o un anillo heterocíclico) en donde dichos compuestos son útiles para el tratamiento de desordenes psiquiátricos que incluyen pero no se limitan a depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden del pánico, y desordenes del sueño. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de desordenes gastrointestinales, regulación cardiovascular, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmio y disfunción sexual. Los compuestos son antagonistas de 5HT_{1B} y 5HT_{1D}.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
3, rue de la Harpe, CH-1015, Yvertois, Suisse

(43) International Publication Date
8 May 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/037871 A1

(51) International Patent Classification: C07D 215/42, 215/48, 215/233, 207/14, 241/04, 243/08, 265/30, 401/14, 413/14, A61K 31/496, 31/551, 31/5377, A61P 1/00, 3/04, 5/00, 15/00, 21/02, 25/14, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00 // A61K 31/4025

(21) International Application Number: PCT/SE02/01987

(22) International Filing Date:
1 November 2002 (01.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0103648-2 1 November 2001 (01.11.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): CHAPDELAINE, Marc [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). DAVENPORT, Timothy [US/US]; 221 Hawthorne Lane, Wilmington, DE 19803 (US). HAEUBERLEIN, Markus [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HORCHLER, Carey [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). PIERSON, Edward [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). SOHN, Daniel [US/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). MOCCAULEY, John [US/US]; AstraZeneca Pharmaceuticals, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, 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, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

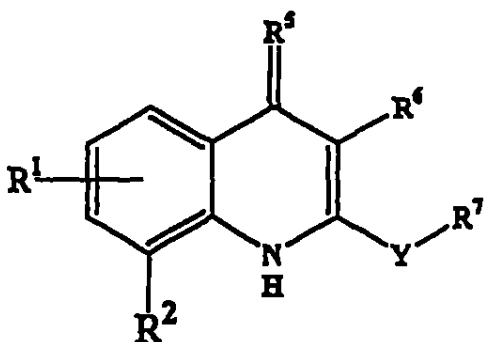
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM,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

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(54) Title: THERAPEUTIC QUINOLONE COMPOUNDS WITH 5-HT-ANTAGONISTIC PROPERTIES



(I)

(57) Abstract: Provided herein is a compound having the formula (I) (R^2 is typically a tertiary nitrogen atom, being either alkyl-substituted or member of q heterocyclic ring; R^7 is typically a monocyclic or bicyclic aromatic ring or a heterocyclic ring) wherein said compounds are useful for the treatment of psychiatric disorders including but not limited to depression, generalized anxiety, eating disorders, dementia, panic disorder, and sleep disorders. The compounds may also be useful in the treatment of gastrointestinal disorders, cardiovascular regulation, motor disorders, endocrine disorders, vasospasm and sexual dysfunction. The compounds are 5HT_{1A} and 5HT_{1D} antagonists.

WO 03/037871 A1



Published:

— with international search report

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

20

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100511-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01987	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01.11.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01.11.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D 215/42, 215/48, 215/233, 207/14, 241/04, 243/08, 265/30, 401/14, 413/14, A61K 31/496, 31/551, 31/5377, A61P 1/00, 3/04, 5/00, 15/00, 21/02, 25/14, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00 // A61K 31/4025, 31/435		
Solicitante AstraZeneca AB et al		

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>4</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 <u> </u> página.

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

Fecha de presentación de la demanda 26.05.2003	Fecha de terminación de este reporte 16.10.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Patent-och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Per Renström/BS Teléfono No.08-782 25 00

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE02/01987

I. Bases del reporte
1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*
☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☐ la descripción:

Páginas _____, según se presentaron originalmente

Páginas _____, presentadas con la demanda

Páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ las reivindicaciones:

Páginas _____, según se presentaron originalmente

Páginas _____, según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

Páginas _____, presentadas con la demanda

Páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ los dibujos:

Páginas _____, según se presentaron originalmente

Páginas _____, presentadas con la demanda

Páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la especificación:

Páginas _____, según se presentaron originalmente

Páginas _____, presentadas con la demanda

Páginas _____, presentadas con la carta de _____

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, Noa. _____

☐ los dibujos, páginas, páginas/fig _____

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)):

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Regla 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01987

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 42

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 42 se relaciona con el siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

Ver Regla 67.1.(iv). del PCT: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, también como métodos de diagnóstico.

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. _____ Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

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

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

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01987

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, 43		SI
	Reivindicaciones			NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1 - 41, 43		SI
	Reivindicaciones			NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1 - 41, 43		SI
	Reivindicaciones			NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

D1: WO 0040554 A1
D2: US 5246935 A
D3: WO 0134597 A1

Los documentos citados representan el estado general del arte.
La invención definlda en las reivindicaciones 1 - 41 y 43 no esta revelada por ninguno de estos documentos.
El arte anterior citado no da ninguna indicación que dirija a una persona versada en el arte a los compuestos reivindicados, composlciones, métodos y usos. Por lo tanto, la invención reivindicada no es obvia para una persona experta en el arte.
Por consiguiente, la Invención definlda en las reivindicaciones 1 - 41 y 43 es novedosa y se considera que involucra un nivel inventivo. La invención es aplicable Industrialmente.

PATENT COOPERATION TREATY

Astrazeneca
100511170
GG/24From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:		CODE		DATE	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
Global Intellectual Property AstraZeneca AB 151 85 Södertälje					
		ANXOM 23		OCT 2003	GIPS (PCT Rule 71.1)
		DATA		Date of mailing (day/month/year)	22-10-2003
		ENTERED			
Applicant's or agent's file reference 100511-1 WO		FINAL CHECK		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/SE02/01987	International filing date (day/month/year) 01-11-2002		Priority date (day/month/year) 01-11-2001		
Applicant AstraZeneca AB et al					

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

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

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

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

CODE	DATE	APP'D
REC'D OCT 27 2003 GIPUS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Name and mailing address of the IPEA/ Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-687 72 88	Telex 17976 PATOREG-S	Authorized officer Lars G. Foll Telephone No. 08-782 25 00
--	-----------------------------	--

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100511-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)	
International application No. PCT/SE02/01987	International filing date (day/month/year) 01.11.2002	Priority date (day/month/year) 01.11.2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC: C07D215/42, 215/48, 215/233, 207/14, 241/04, 243/08, 265/30, 401/14, 413/14, A61K31/496, 31/551, 31/5377, A61P1/00, 3/04, 5/00, 15/00, 21/02, 25/14, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 43/00 // A61K 31/4025, 31/435		
Applicant AstraZeneca AB et al		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the report
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26.05.2003	Date of completion of this report 16.10.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Telex 17978 FATORZG-S Facsimile No. 08-667 72 68	Authorized officer Per Renström/BS Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01987

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

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 international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 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, sheet/fig. _____

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, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (e)).**

* 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 annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01987

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. 42

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 42

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ 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 said claims Nos. _____

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

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

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01987

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)	Claims	<u>1 - 41, 43</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1 - 41, 43</u>	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1 - 41, 43</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Documents cited in the International Search Report:

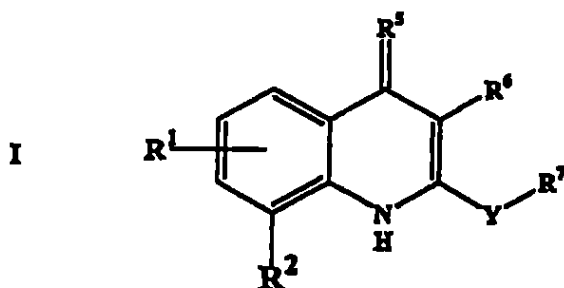
D1: WO0040554 A1
D2: US5246935 A
D3: WO0134597 A1

The cited documents represent the general state of the art. The invention defined in claims 1 - 41 and 43 is not disclosed by any of these documents. The cited prior art does not give any indication that would lead a person skilled in the art to the claimed compounds, compositions, methods and uses. Therefore, the claimed invention is not obvious to a person skilled in the art. Accordingly, the invention defined in claims 1 - 41 and 43 is novel and is considered to involve an inventive step. The invention is industrially applicable.

COMPUESTOS DE QUINOLONA TERAPÉUTICOS CON PROPIEDADES ANTAGONISTICAS DE 5HT

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Aquí es proporcionado un compuesto que tiene la fórmula (I)



(R² es típicamente un átomo de nitrógeno terciario, siendo tanto cualquier alquilo sustituido o miembro de un anillo heterocíclico; R⁷ es típicamente un anillo aromático monocíclico o bicíclico o un anillo heterocíclico) en donde dichos compuestos son útiles para el tratamiento de desordenes psiquiátricos que incluyen pero no se limitan a depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden del pánico, y desordenes del sueño. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de desordenes gastrointestinales, regulación cardiovascular, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual. Los compuestos son antagonistas de 5HT_{1B} y 5HT_{1D}.

COMPUESTOS DE QUINOLONA TERAPÉUTICOS CON PROPIEDADES ANTAGONISTICAS DE 5HT

Campo de la Invención

Esta invención está relacionada con nuevos derivados de 8-amino, los métodos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Antecedentes de la Invención

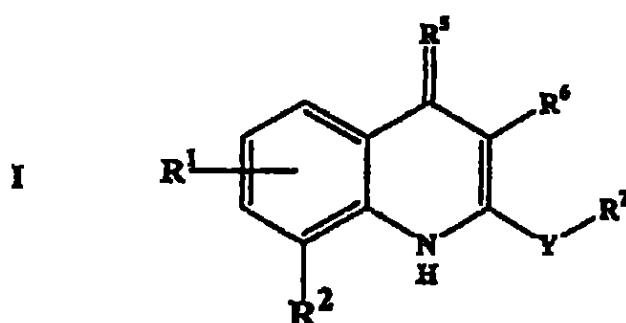
La serotonina (5-HT) ha estado implicada en muchos desordenes psiquiátricos incluyendo, pero sin limitarse a depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden de pánico y desórdenes del sueño. Adicionalmente, la serotonina ha estado implicada en desordenes gastrointestinales, regulación cardiovascular, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual. Los receptores de serotonina se han sub-dividido en al menos 14 subtipos, ver Barnes y Sharp, Neuropharmacology, 1999, 38, 1083-1152, incorporada a este como referencia. Estos varios subtipos son responsables de la acción de la serotonina en muchas condiciones patosicológicas. La familia de receptores 5-HT₁ tiene alta afinidad para la serotonina y consisten de cinco receptores relacionados. Esta familia incluye los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

Los compuestos que interactúan con la familia 5-HT₁ son conocidos por tener potencial terapéutico en los desórdenes y enfermedades mencionadas anteriormente. En particular, los compuestos que son

antagonistas de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se han conocido por ser agentes antidepresivos y ansiolíticos. Los compuestos que con antagonistas de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se han usado en el tratamiento de la migraña.

Resumen de la Invención

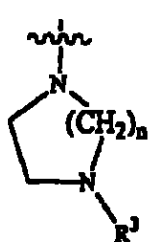
En este se provee un compuesto que tiene la formula (I):



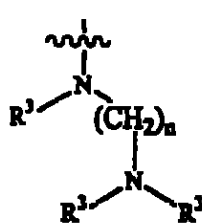
en donde

R¹ está, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno, opcionalmente sustituido por alquilo, opcionalmente sustituido por cicloalquilo, metoxi, tiometoxi, -NHA, -NA₂, -NHC(=O)A, aminocarbonilo, -C(=O)NHA, -C(O)NA₂, halógeno, hidroxilo, -OA, ciano o arilo; A está opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente alqueno sustituido u opcionalmente alquino sustituido;

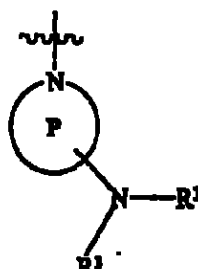
R² está representado por (i), (ii), (iii) o (iv) siguientes:



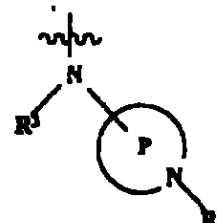
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

R^3 es $-H$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-8} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, o AOH;

N es 2, 3 o 4;

P es un anillo heterocíclico;

R^4 es $-H$ o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^5 es $=O$, $=NR^4$ o $=S$;

R^6 es $-H$ o metilo;

Y es $-C(=O)NH$, $-C(=O)NA$ -, $-C(=O)N(A)$ -, $-NHC(=O)$ -, $-C(=S)NH$ -, $-CH_2NH$ -, $-C(=O)CH_2$ -, $-CH_2C(=O)$ -, $-C(=O)$ -piperazina-, $-C(=O)R^6$ -, $-NAC(=O)$ -, $-C(=S)N(A)$ -, $-CH_2N(A)$ -, $-N(A)CH_2$ - o un heterocíclico de 5 miembros.

R^7 es un anillo aromático monocíclico o bicíclico o un heterociclo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de R^8 -, R^9 y R^{10} ; en donde R^7 está conectado a Y, ya sea por un enlace simple o por una fusión de anillo;

R^8 es $-CH_2$ -, $-C(=O)$ -, $-SO_2$ -, $-SO_2NH$ -, $-C(=O)NH$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(=O)$ -, un heterocíclico de cinco miembros conectado a R^7 por una fusión de anillo o un enlace simple como ligadura;

R^9 es morfolina opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de A, tiomorfolina, piperazin- R^{11} , arilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o $-C(=O)CA$;

R^{10} es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, arilo, ciano, halógeno, $-(C=O)NH_2$ -, metilo, $-NHA$ -, NA_2 -,

$-\text{NHC}(=\text{O})\text{A}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{A}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$, o OA ;

R^{11} es $-\text{H}$, alquilo, AOH , $-\text{SO}_2\text{A}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHA}$, $-\text{SO}_2\text{NA}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHAR}^9$, $-\text{alquiloR}^9$, $\text{C}(=\text{O})\text{A}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{OA}$.

El término "hidrocarbilo" se refiere a cualquier estructura que comprende solo átomos de hidrógeno y carbono hasta 14 átomos de carbono.

El término "alquilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que comprenden de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a radicales hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono que comprenden al menos de 2 hasta 12 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a radicales hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono que comprenden al menos de 2 hasta 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a radicales hidrocarbilo que contienen anillo que comprenden al menos de 3 hasta 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" se refiere a radicales hidrocarbilo que contienen anillo que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprenden al menos de 3 hasta 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquinilo" se refiere a radicales hidrocarbilo que contienen anillo que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprenden aproximadamente 7 hasta 12 átomos de carbono.

El término "aromático" se refiere a radicales hidrocarbilo que tienen uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tiene carácter aromático, (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende de 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono.

El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos que incluyen tanto radicales aromáticos monocíclicos que contienen 6 átomos de carbono, como radicales aromáticos policíclicos que contienen hasta 14 átomos de carbono.

El término "alquileo" se refiere a mitades alquilo divalentes, en donde dichas mitades sirven para enlazar dos estructuras juntas.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "mitas heterocíclica" se refiere a radicales monovalentes o divalentes que contienen anillo, que contienen uno o más heteroátomos, independientemente seleccionados de N, O y S, como parte de la estructura del anillo y que contienen al menos de 3 hasta 20 átomos en los anillos. Las mitades heterocíclicas pueden estar saturadas o insaturadas, conteniendo uno o más enlaces dobles, y las mitades heterocíclicas pueden contener más de un anillo.

El término "heteroarilo" se refiere a radicales heterocíclicos monovalentes y divalentes que tienen carácter aromático.

Las mitades heterocíclicas incluyen por ejemplo, mitades monocíclicas tales como; aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tetano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirrazolidina, dioxalano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepin y óxido de hexametileno. Adicionalmente, las mitades heterocíclicas incluyen anillos heteroarilo tales como: piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Adicionalmente. Las mitades heterocíclicas incluyen mitades policíclicas tales como; indol, indolin, quinolin, tetrahydroquinolin, isoquinolin, tetrahydroisoquinolin, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2-bencisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, bencitiazol, bencimidazol, benztriazol, tioxantina, carbazol, carbolin, acridin, pirolizidina y quinolizidina.

En adición a los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, las mitades heterocíclicas incluyen mitades heterocíclicas policíclicas en donde la fusión de anillo entre dos o más anillos comprende más en un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de dichos heterociclos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a los radicales fluor, cloro, bromo y yodo.

El término "alcoxi" se refiere a radicales de formula general -O-R, en donde R es seleccionado de un radical hidrocarbilo. Las mitades alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

El término amina o amino se refiere a radicales de formula general -NRR', en donde R y R' son independientemente seleccionados de hidrógeno o un radical hidrocarbilo.

Descripción Detallada de la Invención

En un aspecto adicional de la invención, A, R¹ y R³ cada uno independientemente, como un alquilo, alquenilo, alquinilo y como un cicloalquilo, puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, carboxamido, amidino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquiloC₁₋₄, alqueniloC₂₋₄, alquiniloC₂₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalqueniloC₃₋₇, alcoxiC₁₋₄, alcanoiloC₁₋₄, alcanoiloxiC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄), N-(alquiloC₁₋₄)₂, alcanoilaminoC₁₋₄, (alquiloC₁₋₄)₂amino, N-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo, (C₁₋₄)S, (alquiloC₁₋₄)S(O), (alquiloC₁₋₄)S(O)₂, alcoxicarbonilC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄)sulfamoil, N,N-(alquiloC₁₋₄)-sulfamoil, alquilsulfonilaminoC₁₋₄, y heterocíclico.

A, R¹ y R³ cada uno independientemente, como un alquilo, alquenilo, alquinilo puede ser lineal o ramificado, preferiblemente que tenga 1-6 átomos de carbono. A, R¹ y R³ preferiblemente tienen 3-6 átomos cuando cada uno independientemente es un alquilo cíclico. Otros valores preferibles para A, R¹ y R³ cuando cada uno es un alquilo incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopentilo, neopentilo y ciclohexilo. Valores preferibles para R¹ si R¹ es un halógeno, son fluor, cloro y bromo. Otros valores preferibles para R¹ si R¹ está en la posición 6 del anillo bicíclico son metilo, etilo, etoxi y metoxi. Valores preferibles para R¹, cuando R¹ está en la posición 5 del anillo bicíclico son -H, metilo, etilo y metoxi. Cuando R¹ está en la posición 5 del anillo bicíclico, R¹ es más preferiblemente -H. Si R¹ está en la posición 7 del anillo bicíclico, R¹ es preferiblemente -H.

Valores particulares para R² son grupos sustituyentes de fórmula i. Preferiblemente R² está representado por la fórmula i en donde n es igual a 2. Más preferiblemente R² está representado por N-metil piperazinilo.

Valores particulares para R³ son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y *tert*-butilo. R³ es preferiblemente metilo.

Valores particulares para R⁴ son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y trimetilsilanil-etoximetoxi. R⁴ es preferiblemente metilo.

R⁶ está preferiblemente representado por H.

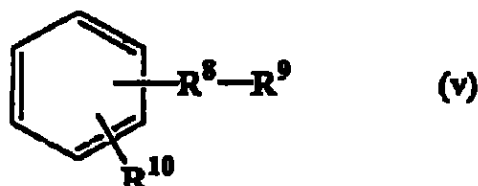
Y representa un grupo enlazante. Y es preferiblemente -C(=O)N(CH₃)-, cuando Y es -C(=O)N(A)-. Y también puede ser -C(=O)-piperazina. Cuando

Y representa un anillo heterocíclico de 5 miembros, Y se puede representar por ejemplo, por pirrol, tiofen, furan, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol o 1,3,4-oxadiazol.

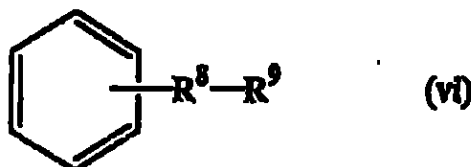
Más preferiblemente Y es $-C(=O)NH-$.

Ejemplos de R^7 que representan anillo aromático monocíclico y bociónico o un heterociclo incluyen, pero no se limitan a fenilo, 1- y 2-naftilo; 2-, 3- y 4-piridilo; 2- y 3-tienilo; 2- y 3-furilo; 1-, 2- y 3-pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, quinolilo; isoquinolilo; indolilo; benzotienilo y benzofurilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo o triazinilo.

R^7 también puede estar representado por la formula (v):



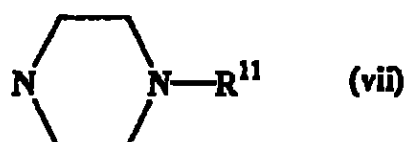
R^7 puede adicionalmente estar representado por la formula (vi):



Cuando los valores de R^7 son como se estableció anteriormente, R^8 puede ser un enlace simple como ligadura, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$,

-S(=O)-, -S-, -O-, -C(=O)NH-, SO₂NH-, o un heterociclo de cinco miembros conectado a R⁷ mediante una fusión de anillo; y R⁹ puede representar un arilo, heterocíclico o heteroarilo, cada uno independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, alcoxy, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquiloC₁₋₄, alqueniloC₂₋₄, alquiniloC₂₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalqueniloC₃₋₇, alcoxiC₁₋₄, alcaniloC₁₋₄, alcanilooxiC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, alcanilaminoC₁₋₄, (alquiloC₁₋₄)₂amino, N-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo, (C₁₋₄)S, (alquiloC₁₋₄)S(O), (alquiloC₁₋₄)S(O)₂, alcoxycarbonil(C₁₋₄), N-(alquiloC₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquiloC₁₋₄)-sulfamoilo, alquilsulfonilaminoC₁₋₄, o heterocíclico. Preferiblemente R⁹ es una mitad heterocíclica.

Más preferiblemente R⁹ representa piperazina, tiomorfolina o morfolina opcionalmente sustituida sobre el carbono con al menos un sustituyente seleccionado de A. R⁸ puede ser un heterociclo de 5 miembros, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S y puede estar conectado a R⁷ mediante una fusión de anillo, preferiblemente si R⁷ es fenilo. Si R⁸ es un enlace simple como terher, R⁹ es preferiblemente metoxi, ciano, un heterociclo de cinco miembros o un compuesto representado por la formula (vii):



Si R⁸ está representado por un heterocíclico de 5 miembros que comprende N y si adicionalmente está conectado a R⁷ mediante una fusión de anillo, R⁹ es preferiblemente -C(=O)A unido en el átomo de nitrógeno. R⁹ es más preferiblemente -C(=O)CH₂CH₃.

Si R^7 es fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros, R^9 está unido a R^8 mediante un ligadura en la posición 2-, 3-, o 4- del fenilo o anillo heterocíclico de 6 miembros. Preferiblemente R^9 está unido al R^8 via ligadura en la posición 3- o 4- del fenilo o anillo heterocíclico de 6 miembros. Más preferiblemente R^9 está unido al R^8 via ligadura en la posición 4- del fenilo o anillo heterocíclico de 6 miembros.

R^{10} puede estar representado por alquilo o cicloalquilo cada uno independientemente y opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4}), N-(alquilo C_{1-4})₂, alcanilamino C_{1-4} , (alquilo C_{1-4})₂amino, N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo, (C₁₋₄)S, (alquilo C_{1-4})S(O), (alquilo C_{1-4})S(O)₂, alcoxycarbonil(C₁₋₄), N-(alquilo C_{1-4})sulfamoil, N,N-(alquilo C_{1-4})-sulfamoil, alquilsulfonilamino C_{1-4} , o heterocíclico. Preferiblemente R^9 es preferiblemente un halógeno, preferiblemente cloro o fluor, ciano, o -CH₃. Si R^{10} es un halógeno, este es preferiblemente cloro o fluor. Si R^7 es un fenilo o anillo heteroaromático de 6 miembros, R^{10} está unido en la posición 2-, 3- o 4- del fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros.

Preferiblemente, R^{10} está unido en la posición 2- o 3- del fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros, si R^9 está unido por medio del ligadura de R^8 en la posición 4- del fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros. Más preferiblemente, R^{10} está unido en la posición 3- del fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros, si R^9 está unido por medio del ligadura de R^8 en la posición 4- del fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros.

Si R^8 está representado por un enlace simple como ligadura, R^9 está preferiblemente representado por piperazina, tiomorfolina o morfolina opcionalmente sustituida sobre carbono con al menos un sustituyente seleccionado de A.

También se provee aquí cuando R^8 es un ligadura de enlace simple y R^9 es piperazina- R^{11} . Cuando R^{11} representa SO_2A , este es preferiblemente representado por un alquilsulfonil, más preferiblemente $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2-n-C_3H_7$, $-SO_2-i-C_3H_7$, $-SO_2-n-C_4H_{10}$, $-SO_2-i-C_4H_{10}$ o $-SO_2-t-C_4H_{10}$. Cuando R^{11} representa $C(=O)A$, este está preferiblemente representado por un alquilcarbonilo más preferiblemente $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)-n-C_4H_{10}$, $-C(=O)-i-C_4H_{10}$, $-C(=O)-t-C_4H_{10}$ o $-C(=O)C_3H_7$. Cuando R^{11} está representado por $C(=O)NHA$ o $-C(=O)NA_2$, este es preferiblemente un alquilo o dialquilo carbamoilo, más preferiblemente $C(=O)NCH_2CH_3$, $C(=O)NH-cicloC_6H_{12}$ o $C(=O)NH-cicloC_5H_{10}$. Cuando R^{11} está representado por $C(=O)R^9$, este es preferiblemente $-C(=O)-pirrolidina$ o $-C(=O)-morfolina$. Cuando R^{11} está representado por SO_2NA , este es preferiblemente $SO_2N(CH_3)_2$. Cuando R^{11} está representado por AOH , este está preferiblemente representado por CH_2CH_2OH o $-C(=O)CH_2CH_2OH$. R^{11} también puede estar representado por $-(=O)OC_4H_{10}$.

Los compuestos proveídos aquí son útiles en la forma como base libre, pero también pueden proveerse en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y/o en la forma de un hidrato farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Formula I incluyen los derivados de ácidos minerales tales como: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido

sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yohídrico, ácido nitroso y ácido fosforoso. Sales farmacéuticamente aceptables también se pueden desarrollar con ácidos orgánicos incluyendo mono y dicarboxilatos alifáticos y ácidos aromáticos. Otras sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluye por ejemplo clorhidrato, sulfato, piro sulfato, bisulfato, nitrato y fosfato.

Los procesos para la fabricación de los compuestos de Formula I se proveen como características adicionales de la invención. Muchos de los compuestos descritos aquí se pueden elaborar mediante proceso conocidos en las técnicas químicas para la producción de compuestos análogos estructuralmente. En consecuencia, los compuestos de esta invención se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la literatura, partiendo de compuestos conocidos o intermediarios preparados fácilmente.

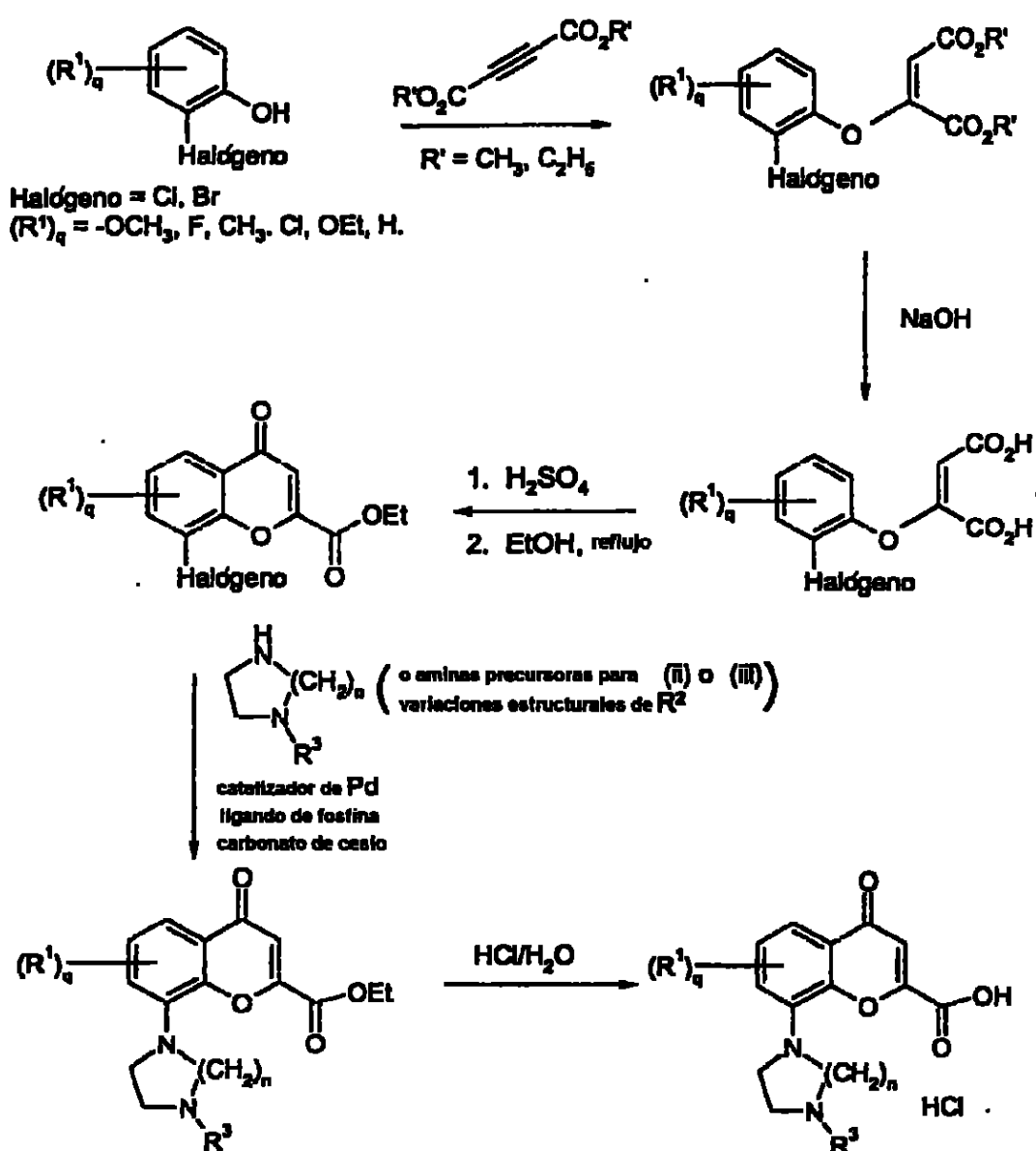
Para los compuestos de la invención que tienen Y como un enlazador de amida, los compuestos están preferiblemente elaborados mediante el procedimiento general de acoplamiento de amida, esto es mediante acoplamiento de una amina con un clorhidrato ácido. Las aminas usadas en la presente invención, sino están disponibles comercialmente, pueden hacerse mediante técnicas conocidas. Por ejemplo, como primer paso en el proceso de fabricación del compuesto de Formula I, un compuesto nitro se puede reducir a una amina.

El compuesto nitro puede ser un compuesto nitrofenilo. Las aminas resultantes pueden reaccionar con un clorhidrato ácido. Un método para preparar los clorhidratos ácidos útiles en la síntesis de cromonas se establece en el Esquema 1 de la siguiente página.

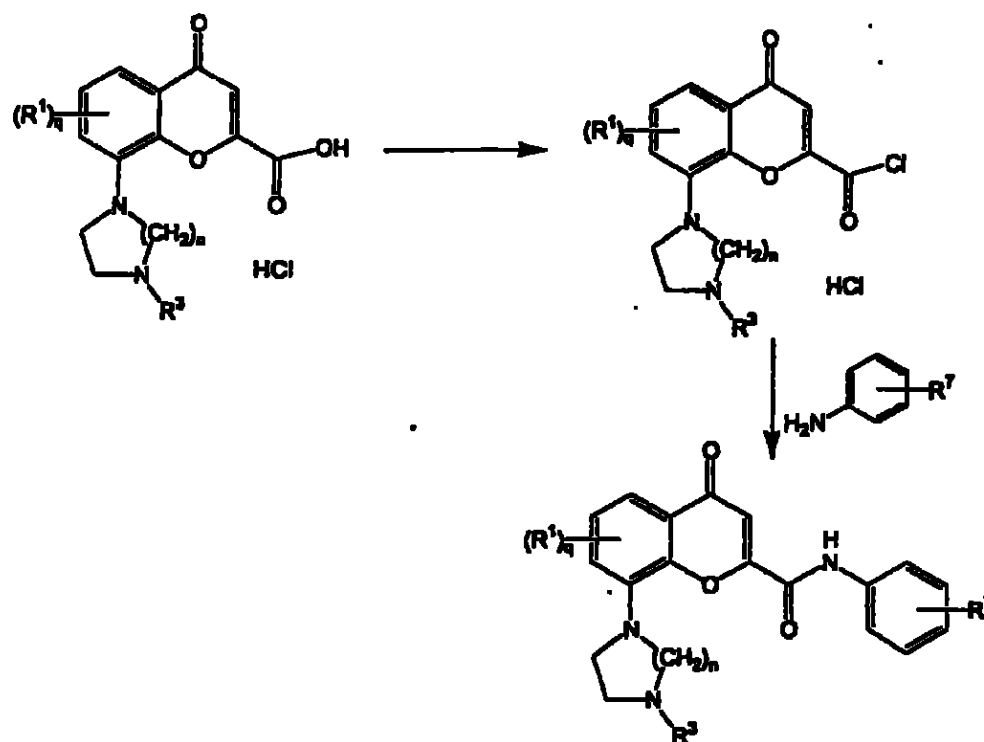
Alternativamente, el ácido cromon-2-carboxílico se puede convertir al cloruro ácido y reaccionar inmediatamente con una amina apropiada, como se ilustra en el Esquema 2 siguiente.

Manipulaciones adicionales de grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a O-dealquilación y N-dealquilación (Esquema 3).

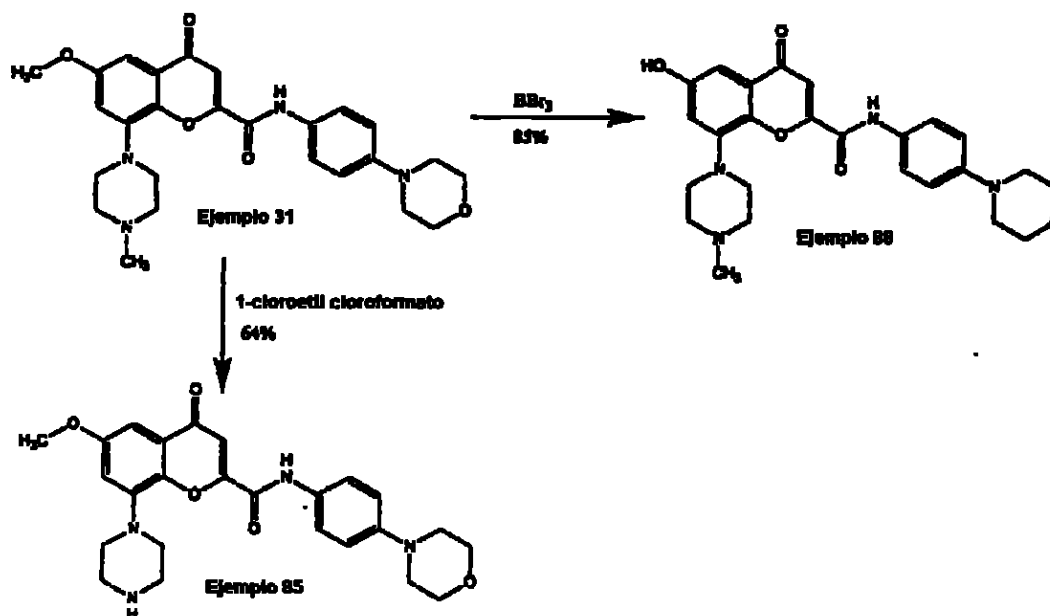
Los compuestos de quinolina y quinolona de la presente invención se preparan y derivan mediante rutas sintéticas similares a las empleadas para la síntesis de cromona-2-carboxamidas descritas anteriormente y en el Esquema 3. Estas rutas sintéticas a compuestos de quinolina y quinolona de la presente invención se describen en el Esquema 4, *infra*.



Esquema 1: Preparación de ácidos cromon-2-carboxílicos como intermediarios en la síntesis de compuestos de la presente invención.



Esquema 2. Síntesis de amida via intermediario de cloruro ácido, en donde R^1 , R^3 , R^7 , n y q son como se definió en la característica.



Esquema 3: manipulación de grupo funcional con compuestos de la presente invención incluye, pero no se limita a N-dealquilación y O-dealquilación.

entender que la presente invención incluye formas racémicas, ópticamente activas, polimórficas o estereoisómeros, o mezclas de estos, cuyas formas poseen propiedades útiles en el tratamiento de los desordenes establecidos a continuación. La preparación de formas ópticamente activas es bien conocida en la técnica (por ejemplo mediante resolución de formas racémicas por técnicas de recristalización, síntesis de materiales de partida ópticamente activos, síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y como determinar la eficacia para el tratamiento del desorden descrito anteriormente.

Los inventores han encontrado que los compuestos de Fórmula I son útiles como antagonistas 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Los compuestos de Formula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar en un método para el tratamiento de la depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden de pánico, desórdenes del sueño, desordenes gastrointestinales, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual. El tratamiento de estos desordenes comprende la administración a un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Adicionalmente aquí se proveen compuestos de formula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de la depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden de pánico, desórdenes del sueño, desordenes gastrointestinales, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual de un

animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, en necesidad de dicha terapia.

Adicionalmente se provee aquí un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que sufra de desordenes tales como depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden de pánico, desórdenes del sueño, desordenes gastrointestinales, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Adicionalmente se provee aquí un compuesto de Formula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un desorden como depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden de pánico, desórdenes del sueño, desordenes gastrointestinales, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano que sufra dicho desorden.

La invención adicionalmente provee una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de los desordenes descritos anteriormente, que comprende la administración a un animal de sangre caliente que tenga dicho desorden, de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula I como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos preferibles de Formula I para uso en las composiciones de la invención son como se describió antes.

Todos los compuestos descritos aquí muestran afinidades de ligamiento (valores de K_i observados), en un ensayo descrito más adelante, o de menos de aproximadamente 10 μ M. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención no solo demostraron actividad antagonista 5HT_{1B} mediante la reversión de hipotermia inducida del antagonista 5HT_{1B} en el conejillo de indias, se considera que estos compuestos son oralmente activos, y por lo tanto, son compuestos preferidos. Los Ejemplos 1, 10, 11, 31, 32, 34, 44, 55, 56, 57, 71 y 72, *infra*, demostraron actividad antagonista 5HT_{1B} en un rango de dosis de 0.0006-5.5 mg/kg. En adición, los compuestos descritos aquí muestran actividad en el ensayo de Impotencia aprendido para la actividad antidepresiva/antiansiedad. Los ejemplos 31, 44, 71 y 72, *infra*, demuestran actividad en el ensayo de impotencia aprendido. Adicionalmente, los compuestos fueron probados para actividad intrínseca máxima (IA), y se encontró que tuvieron IA's medidos de 50% negativo a 150% positivo en el ensayo GTP γ S descrito más adelante; así se demostró un rango de respuesta de agonismo (porcentajes bajos) a antagonismo (porcentajes altos).

Los compuestos descritos aquí se pueden suministrar o entregar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo en una tableta, pastilla, cápsula dura o blanda, solución acuosa, solución oleosa, emulsión o

suspensión. Los compuestos también se pueden proveer para administración tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, gel, atomizador, o soluciones acuosas, soluciones oleosas, emulsiones o suspensiones. Los compuestos descritos aquí también se pueden proveer en una forma adecuada para administración nasal, por ejemplo, como un atomizador nasal, gotas nasales o polvo seco. Las composiciones también se pueden administrar en la vagina o el recto en forma de un supositorio. Los compuestos descritos aquí también se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo mediante inyección o infusión intravenosa, intravesicular, subcutánea o intramuscular. Los compuestos se pueden administrar mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido). Los compuestos también se pueden administrar transdermalmente o sublingualmente.

Las composiciones de la invención pueden, en consecuencia, obtenerse mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o preservativos.

La cantidad de ingrediente activo combinada con uno o más excipientes para producir una forma de dosis simple necesariamente variará dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración. El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Formula I variará naturalmente según la naturaleza y la severidad de las condiciones, la edad y sexo del animal o paciente y de la ruta de administración, según los principios bien conocidos de medicina. Se conocen varios ensayos y pruebas *in vivo*, para determinar la utilidad de los

compuestos para los desordenes nombrados anteriormente y específicamente como agonistas y antagonistas de 5HT_{1B} y 5HT_{1D}.

La utilidad de los compuestos, por ejemplo para tratar la depresión se pueden mostrar por medio de una ensayo de impotencia aprendido en conejillos de indias, que se usa extensivamente como correlativo para la actividad antidepresiva en humanos. La prueba de indefensión aprendida se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

Setenta conejillos Hartley machos, cada uno de peso de aproximadamente 350-425 gm son alimentados *ad lib*, y son alojados en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad. El procedimiento consiste de dos fases: La fase de inducción y la fase de entrenamiento de abstención. En la fase de inducción los sujetos son colocados en jaulas estándar de lanzadera (20 L X 16 A X 21 centímetros H) que están adaptadas con un piso de rejilla. Se entrega estimulación eléctrica (1.25 mA, 10 seg de duración) se entrega al piso de la jaula cada 90 segundos durante sesiones diarias de 1 hora. Los sujetos no tienen oportunidad de escapar o evitar los choques. La inducción se conduce por 2 días consecutivos.

En el entrenamiento de abstención, la prueba también se conduce en las jaulas de lanzadera, excepto que los sujetos no son regresados a la misma cámara en la que la inducción ha ocurrido. Adicionalmente, todas las jaulas están adaptadas con una partición con un arco en el centro de la jaula, a través de cual los animales pueden pasar entre las mitades izquierda y derecha de la jaula. El procedimiento usado es un procedimiento de abstención estándar de lanzadera en el cual un compuesto, estímulo condicionado (una presentación de 10 seg de un tono y encendido de una lámpara en el lado de la jaula que está ocupando el conejillo de indias), sirve

para indicar la presentación de la corriente eléctrica al piso de la jaula. Se presenta un choque por un período de 5 seg, 5 seg después del inicio del estímulo condicionado. La entrada al lado opuesto de la jaula de lanzadera mediante la partición arqueada a la aparición del choque produce el final del ensayo (respuesta de abstención). Si el choque es entregado, la entrada al lado opuesto de la jaula produce la terminación del choque y CS (escape). La reversión de la indefensión aprendida en los sujetos de inducción correlaciona la actividad antidepresiva del compuesto de prueba.

El entrenamiento de abstención, de 45 minutos de duración, se conduce durante dos días consecutivos, empezando 48 h después de la sesión de inducción final. Setenta sujetos son asignados a grupos de 1 a 6 de 11-12 animales. Los grupos son como sigue:

- 1) Grupo de no inducción. Los sujetos son colocados en las jaulas de lanzadera pero no se les dan choques ineludibles, los animales son consecuentemente entrenados en el procedimiento de abstención y el vehículo es administrado;
- 2) Grupo de inducción de control de vehículo;
- 3) Imipranilma 17.8 mg/kg;
- 4) Compuestos de 0.3 mg/kg;
- 5) Compuestos de 1 mg/kg;
- 6) Compuestos de 5 mg/kg.

A los grupos 2 a 6 se les dan sesiones de inducción y abstención. Las inyecciones se administran inmediatamente seguidas las sesiones de inducción y 1 hora antes de las sesiones de entrenamiento de abstención.

Se administra una segunda inyección 7-8 horas después de la primera inyección, para un total de 9 inyecciones administradas durante 5 días. No se administran inyecciones después de la sesión de entrenamiento de abstinencia final.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en un volumen de 1 mL/kg bwt. La imipramina se disuelve en agua DI. Los compuestos se disuelven en agua DI, a la cual se le adicionaron gotas de ácido láctico (pH 5.5). El control de vehículo es agua DI preparada con ácido láctico al mismo pH de los grupos tratados.

La variable dependiente primaria es la falla de escape durante el entrenamiento de abstinencia. Se usa un análisis de varianza (ANOVA) de 2 vías para evaluar el efecto del tratamiento total, con análisis post hoc de Dunn usado para comparar el grupo tratado con vehículo con el grupo tratado con fármaco. El grupo de no inducción se usó para medir si la indefensión aprendida se estableció, por comparación del grupo tratado con vehículo.

Un método alternativo para determinar la utilidad de los compuestos de la presente invención es investigar la actividad *in vivo* de los compuestos, usando una prueba de hipotermia del conejillo de indias (J. Med. Chem., 41; 1218-1235 (1998)). Se conoce que los compuestos que ligan a receptores 5-HT_{1B} son útiles en el tratamiento de los desordenes descritos anteriormente (e.g., depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden de pánico, desórdenes del sueño, desordenes gastrointestinales, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual. Aunque no se pretende

estar ligado a ninguna teoría, se cree que los receptores 5-HT_{1B} sobre terminales nerviosos controlan la cantidad de liberación de 5-HT en la sinapsis. Así, se puede mostrar que los compuestos de Formula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden actuar como antagonistas de 5-HT_{1B} y bloquean el efecto inducido agonista de hipotermia (una caída en la temperatura del cuerpo de aproximadamente 2°C observada en 0.5-1.5 horas siguiendo la administración de un agonista de 5-HT_{1B}) como un método para evaluar si los compuestos nuevos son efectivos como antagonistas en el receptor de 5-HT_{1B}.

El ensayo de hipotermia se conduce de la siguiente manera: Se usará un tele-termómetro adaptado a un tubo flexible. El extremo del tubo se sumerge en un tubo de prueba que contiene un agente lubricante entre uso. La temperatura rectal se mide mediante inserción del tubo en el recto y esperando a que la temperatura se estabilice, lo que ocurre entre 20-60 segundos. La temperatura del recto se mide una vez (pre-ajuste) antes de la administración de la sustancia de prueba con el fin de establecer una temperatura de línea de base para todos los animales. Los conejillos de indias son luego dosificados con la sustancia de prueba (candidato antagonista 5-HT_{1B}) ya sea subcutáneamente o intraperitonealmente. En general, 30 minutos seguida la dosificación con antagonista, el agonista es administrado subcutáneamente. Luego la temperatura es registrada a los 30, 60, 90 min después del agonista. En algunos estudios, con el fin de registrar el curso de tiempo de la actividad del antagonista, se puede dejar que pase hasta 12 horas entre la administración del antagonista y el agonista. El fármaco puede ser inyectado, ya sea subcutáneamente, intraperitonealmente u oralmente (usando una sonda de plástico flexible, o una sonda de acero inoxidable). Adicionalmente, se pueden observar los

animales durante los días siguientes a la administración del fármaco con el fin de monitorear una toxicidad no esperada. La temperatura del cuerpo de los conejillos de indias es registrada por separado para cada conejillo en cada punto de tiempo de prueba, y es sometida a ANOVA con uno entre los factores sujetos: dosis, y uno entre el factor sujeto: tiempo. Siguiendo una interacción significativa de dos vías ($p < 0.05$), se realiza la prueba de Dunnett para comparar el tratamiento del fármaco con, ya sea, la solución salina o los efectos del tratamiento con el agente hipotérmico.

Se usan Conejillos de indias machos (Dunkin-Hatley), máximo 3 por jaula, Los animales se pueden agrupar en conjuntos de 5 durante la prueba. Los animales no serán privados de comida o agua durante su tiempo en el laboratorio. Las rutas de administración son: S.C., I.P., P.O. La dosis máxima (volumen) es 2ml/kg s.c. o i.p., 5 ml/kg P.O. tres veces al día.

Este método puede funcionar como una detección primaria *in vivo*, para compuestos que tienen una afinidad a los receptores de 5-HT_{1B} como una determinación de la actividad antagonista. Cada experimento puede consistir de grupos separados de 5 sujetos por nivel de tratamiento. A un grupo se le da el vehículo antes de la administración del agonista y puede servir como el grupo de control, i.e., la hipotermia no será alterada por la introducción de un antagonista. A los otros grupos se les administran diferentes dosis de antagonista antes de la administración del agonista, pero no más de 5 grupos son probados al mismo tiempo. Con el fin de determinar las funciones de efecto de la dosis total para los compuestos (determinar la potencia del fármaco), se evalúan 4-6 dosis de cada compuesto. Esto resulta en aproximadamente 25-35 animales por fármaco a ser evaluado. Se generan curvas de dosis-respuesta y se determinan los valores ED₅₀.

Los valores de ED50 para los compuestos de la invención varía de 0.006-5.5 mg/kg.

Otros ensayos que se pueden usar para medir por ejemplo la afinidad de los compuestos de la presente invención para los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} están descritos en J. Med. Chem 41: 1218-1235 (1998) y J. Med. Chem 42: 4981-5001, (1999) e incorporadas aquí como referencia. Estos ensayos se pueden usar con algunas modificaciones: Preparaciones de membrana congelada de línea de célula de ovario de hamster chino (CHO) transfectado establemente, que expresan los receptores 5-HT_{1B} y los receptores 5-HT_{1D} son descongelados rápidamente, brevemente vorticeados, y diluidas en buffer de prueba (AB) que contiene Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 4 mM, CaCl₂ 4 mM, EDTA 1 mM, y el pH se ajustó a 7.4 con NaOH. Las concentraciones finales de proteína son -0.185 mg/ml para 5-HT_{1B}, y 0.4 mg/ml para membranas 5-HT_{1D}. Los compuestos de prueba son evaluados en ensayos de competición usando [³H]-GR125743 (Amersham). La concentración del ligando en ambos ensayos fue 0.27 nM. El K_d para [³H]-GR125743 puede variar de 0.15 nM a 0.25 nM. Los ensayos de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} llevan a cabo simultáneamente sobre placas de prueba de 96 agujeros, un compuesto/fármaco por placa. Se preparan diez diluciones seriales (1 uM a 4 pM, concentración final) del compuesto en DMSO de soluciones patrón 10 mM. Las mezclas de incubación se preparan en cuádruplicado en placa de ensayo de 96 agujeros profundos (Matriz 1 ml). Los volúmenes de ensayo finales por agujero son 10 µl compuesto/no específico; membranas de 100 µl; 100 µl [³H]-GR125743; y 790 µl de AB. El ligamiento específico se define mediante el uso de Metiotepina 10 uM. Las placas de ensayo son agitadas durante 5 minutos, y luego son incubadas por

un adicional de 55 minutos. Luego las placas de ensayo son filtradas a través de filtros Beckman GF/B (remojados > 2hrs. en PEI) usando un Packard Filtermate 196. Los filtros son lavados x2 con 1 ml de hielo-buffer de lavado frío (Tris-HCl 5 mM – pH 7.4 con NaOH). Después los filtros son secados, se les adiciona 35 μ l de Microscint20 a cada agujero. Luego las placas son contadas en un Packard TopCount para determinar el CPM por agujero. Se determinan los valores K_i para cada compuesto de prueba usando el paquete de software gráfico y analítico, GraphPad Prism. Luego los compuestos son clasificados en orden de potencia, y selectividad para los receptores 5-HT_{1B} sobre los receptores 5-HT_{1D}.

Un método que se puede usar para determinar la afinidad de los compuestos para los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} es una prueba cortical del conejillo de indias. Este ensayo está descrito en detalle por Roberts, *et al*, Br. J. Pharmacol., 1996, 117, 384-388, que se incorpora aquí como referencia. La prueba se lleva a cabo como sigue: Los conejillos de indias son decapitados y la corteza es disectada, pesada y homogeneizada en Tris-HCl 50 mM, pH 7.7 con un Ultra-Turrax seguido de la centrifugación durante 10 minutos a 48000 x *g* y 5°C. El pellet es resuspendido y recentrifugado. El pellet final es suspendido en buffer de sucrosa 0.32 M a una concentración de 0.5g de peso húmedo original por mL y almacenado congelado a –70°C. El ensayo de ligamiento del radioligando se lleva a cabo como sigue: Estudios de saturación de [³H]-GR125743 son probados en duplicado con 3–4 mg p.p. por tubo en 5 mL de buffer Tris 50 mM, CaCl₂ 4 mM, MgCl₂ 4 mM y EDTA 1 mM, a pH 7.7), y a un rango de concentración de 0.012–2 nM (10–12 concentraciones) para el radioligando. El ligamiento no específico se determina en presencia de metiotepina 10 nM. En

experimentos de competición, se usan 4-8 mg. P.p. por tubo y una concentración de radioligando de 0.2 nM con 10-12 concentraciones del fármaco competidor. Los ensayos se corren durante 2-4 horas a 30°C y terminan por la filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B (pretratados con polietilenimina 0.1%) usando un recolector de celda Brandel. Se adiciona albúmina de suero bovina (0.1%) al buffer de lavado para reducir el ligamiento no específico. Los datos de los experimentos se pueden analizar usando el programa iterativo de ajuste de curva no lineal LIGAND. Los valores de Kd obtenidos de los estudios de saturación se usan para calcular los valores de Ki mediante el programa LIGAND. El valor Kd de [³H]-GR125743 puede producir una medida de 46 ± 4 pM y el Bmax en una medida de 4.9 ± 0.2 pmol/g p.p.

El ensayo de ligamiento de GTPγS se puede usar para determinar si un compuesto es agonista o antagonista de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Un ensayo disponible mide el ligamiento GTP estimulado de agonista, por ejemplo como lo estableció Lazareno, S. (1999) *Methods in Molecular Biology* 106: 231-245. Las preparaciones de membrana de (CHO) transfectada establemente, que expresan los receptores 5-HT_{1B} humanos se compran por ejemplo, en Unisyn, Hopkinton, MA. Las membranas congeladas son remojadas, brevemente sonicadas, y diluidas a 167 μl/mg de proteína en un buffer de prueba que contiene HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 1 mM y GDP 1 μM, pH ajustado a 7.4 con NaOH.

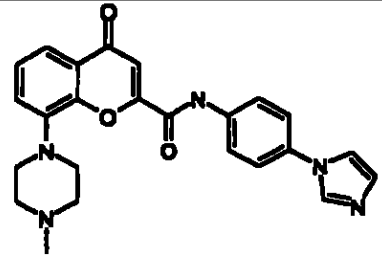
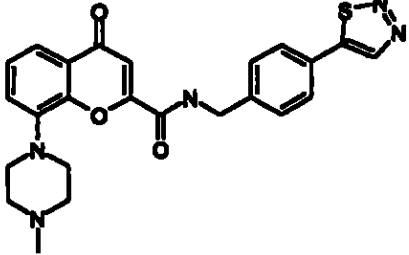
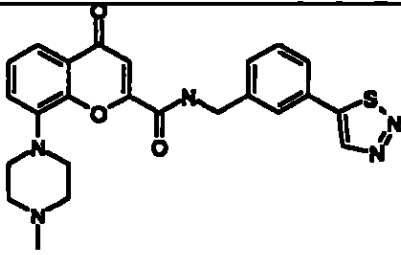
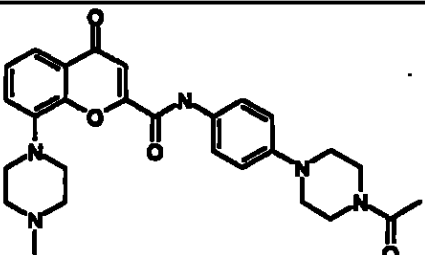
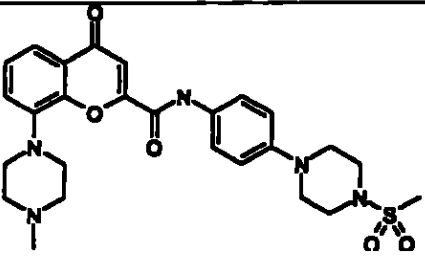
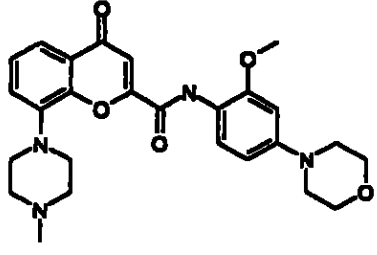
Las membranas diluidas son brevemente homogenizadas con un Polytron y se dejó que se equilibraran a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos antes de uso. Diluciones seriales (10 μM a 1 pM,

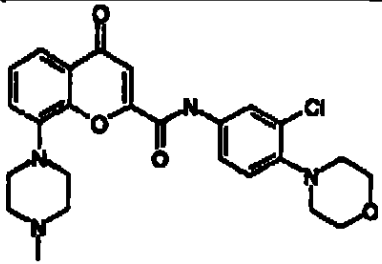
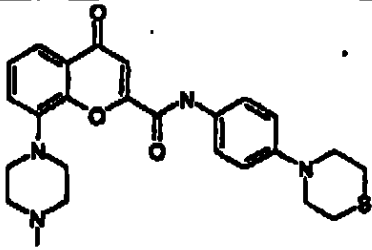
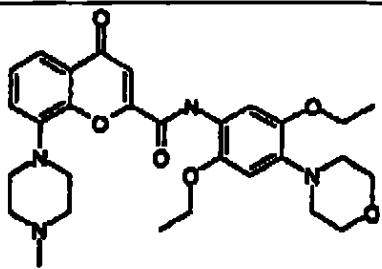
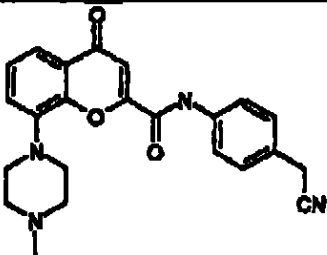
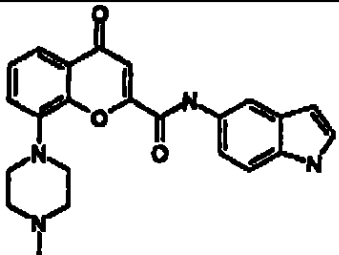
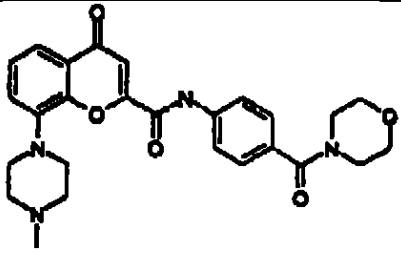
concentración final) de los compuestos de prueba preparados en buffer con y sin 5-HT 100 nM (concentración final) en soluciones patrón DMSO 10 mM. Las mezclas de incubación se preparan en cuadruplicado en 96 agujeros, placas de agujeros profundos y consistían de 180 μ L de membranas (30 μ g de proteína) y 40 μ L del compuesto con y sin 5-HT. Después de un período de incubación de 15 minutos a temperatura ambiente se adicionan 20 μ L de [35 S]GTP γ S (NEN; concentración final 100 pM) para empezar el ensayo. Las mezclas son agitadas durante 2 minutos e incubadas a temperatura ambiente para un adicional de 28 minutos. La reacción es detenida por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio GF/B usando un Recolector de celda Packard de 96 agujeros. Los filtros son lavados 4 veces con 1 mL de hielo-agua fría. Las placas de filtro son nominalmente secadas y se adicionan 30 μ L de un coctel de escintilación (MicroScint 40, Packard) a cada agujero. Los CPM's para cada agujero se determinan usando un TopCount Scintillation Counter /Packard). La máxima estimulación de ligamiento de [35 S]GTP γ S se define en presencia de 5-HT 100 nM. El ligamiento de [35 S]GTP γ S basal se define en buffer solo. Los valores IC₅₀ se definen como la concentración del compuesto a la cual se obtiene el 50% de respuesta de 5-HT 100 nM. La actividad intrínseca máxima (IA) de un compuesto se define como el porcentaje máximo de estimulación de 5-HT inducida por compuesto 10 μ M en ausencia de 5-HT. Como un estándar de inter-ensayo, una curva de respuesta de concentración de 5-HT (1 μ M a 1 pM final), en ausencia de compuestos se incluyó en cada ensayo y se determinó un EC₅₀.

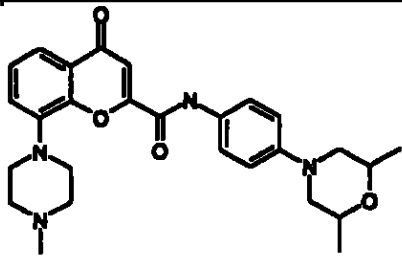
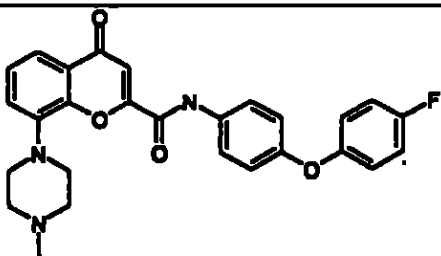
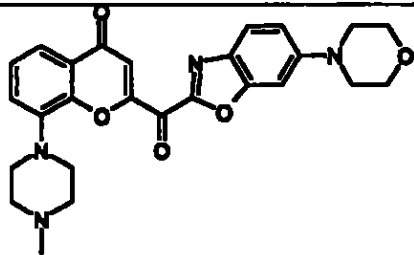
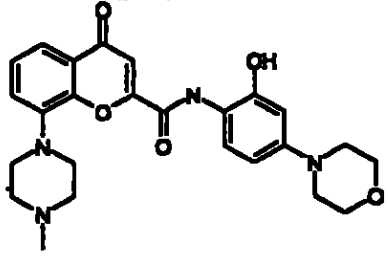
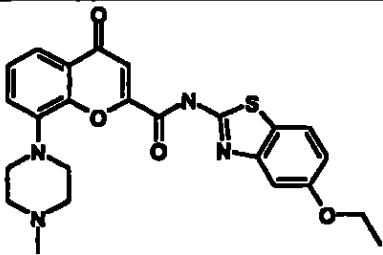
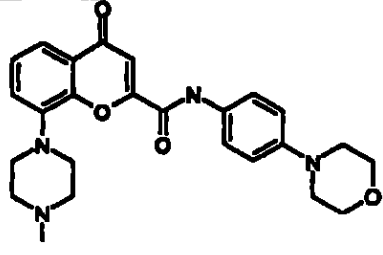
Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a las siguientes composiciones listadas en la tabla 1 de las siguientes páginas.

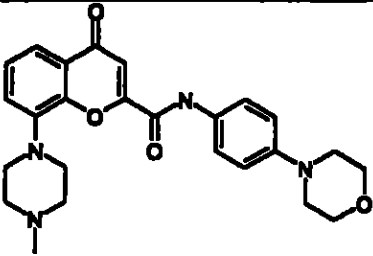
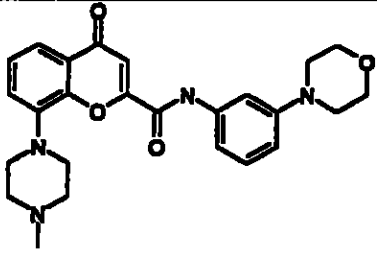
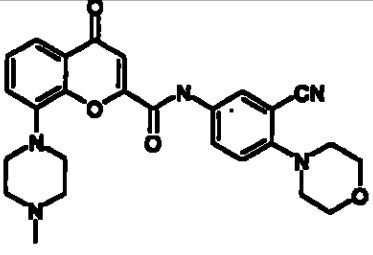
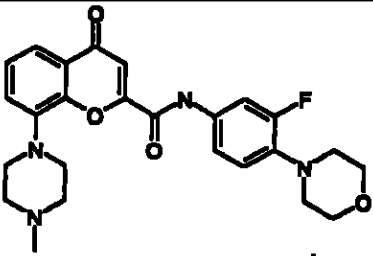
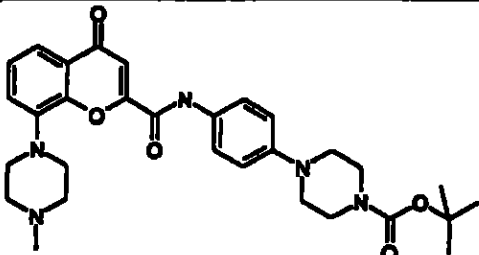
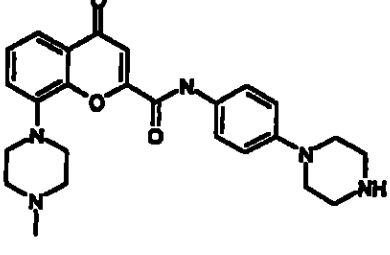
Tabla 1. Compuestos de la Presente invención

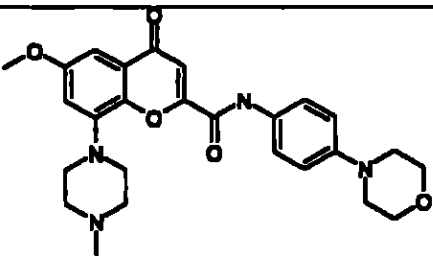
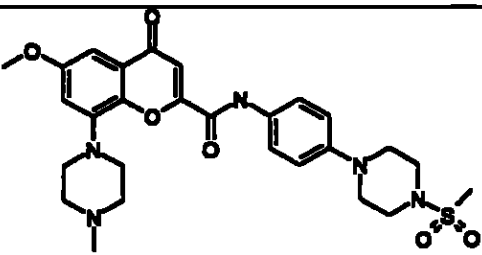
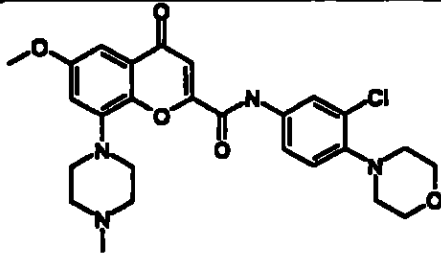
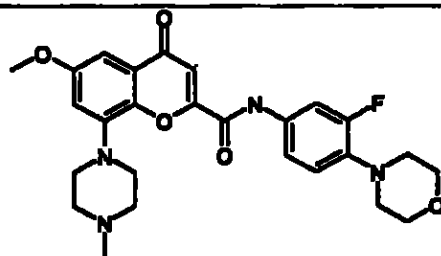
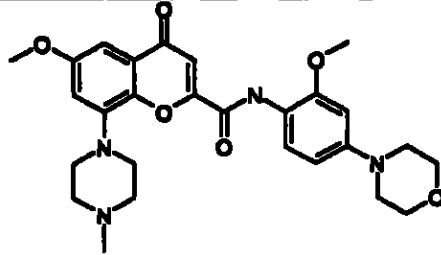
Ejemplo No.	Estructura	Nombre
1		8-(4-metil-1-piperazinil)-N-[4-(4-morfolin)fenil]-4-oxo-4H-cromen-2-carboxamida
2		2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanoil}-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-4-ona.
3		2-{1-[4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-Indol-6-il)-piperazin-1-il]-metanoil}-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-4-ona.
4		2-cloro-5-(4-{1-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo
5		2{1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanoil}-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-1-ona.
6		(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

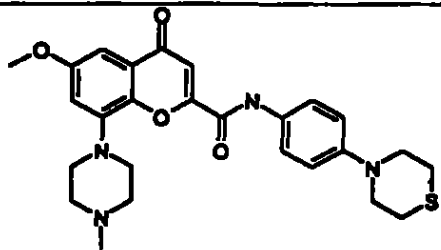
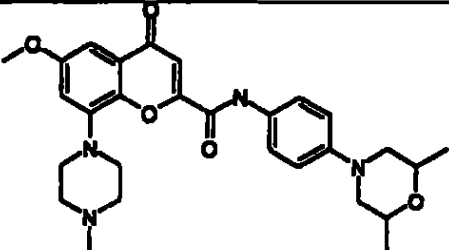
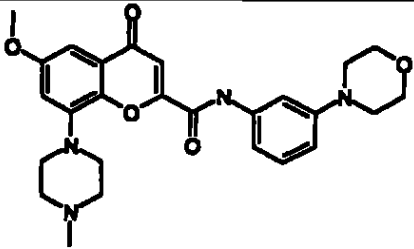
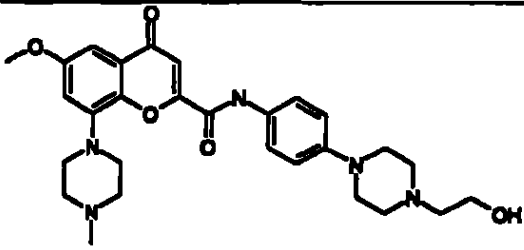
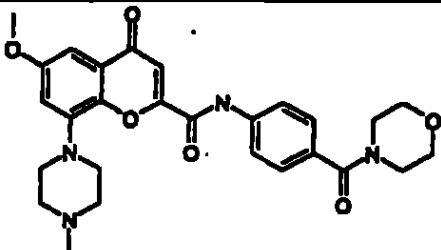
7		(4-imidazol-1-il-fenil)- amida del ácido 8-(4-metil- piperazin-1-il)-4-oxo-4H- cromen-2-carboxílico.
8		(4-[1,2,3]tiadiazol-5-il- fenil)-amida del ácido 8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-carboxílico.
9		4-[1,2,3]tiadiazol-5-il- bencilamida del ácido 8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-carboxílico .
10		[4-(4-acetil-piperazin-1-il)- fenil]-amida del ácido 8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-carboxílico
11		[4-(4-metanosulfonil- piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil- piperazin-1-il)-4-oxo-4H- cromen-2-carboxílico
12		(2-metoxi-4-morfolin-4-il- fenil)-amida del ácido 8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-carboxílico

13		(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
14		(4-tiomorfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
15		(3,5-dietoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
16		(4-cianometil-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
17		(1H-indol-5-il)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
18		[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

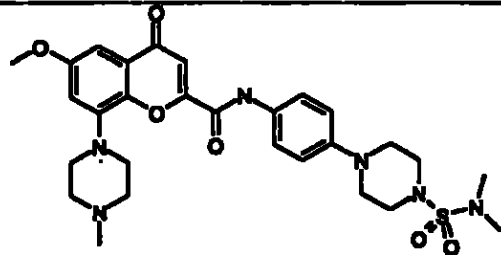
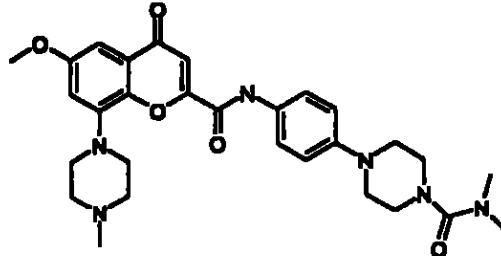
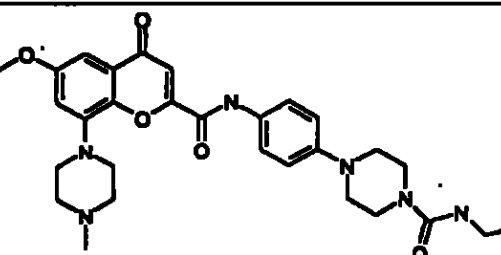
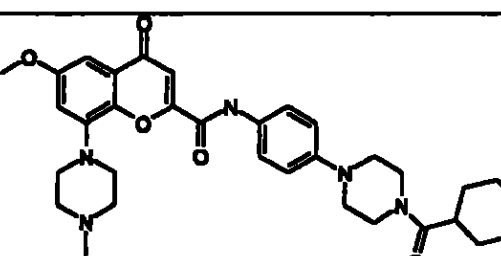
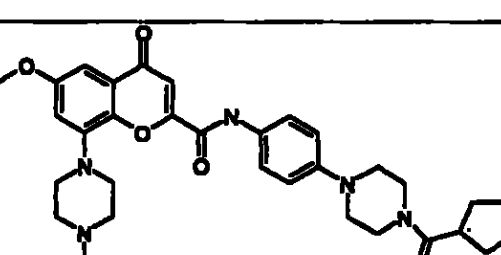
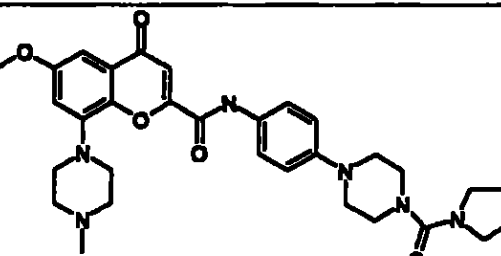
19		[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
20		[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
21		8-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(6-morfolin-4-il-benzooxazol-2-il)-cromen-4-ona
22		(2-hidroxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
23		(5-etoxi-benzotriazol-2-il)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
24		(4-bromo-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

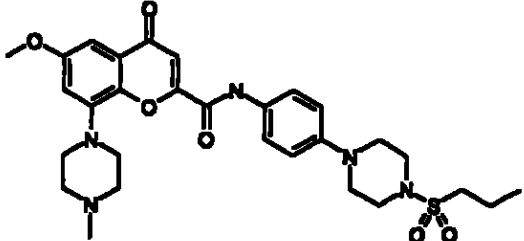
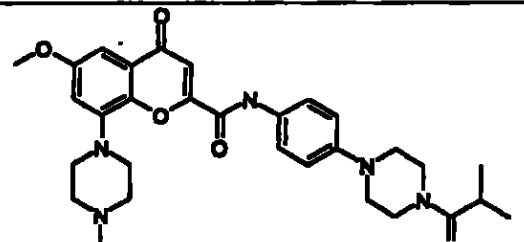
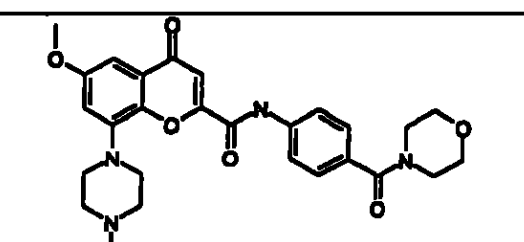
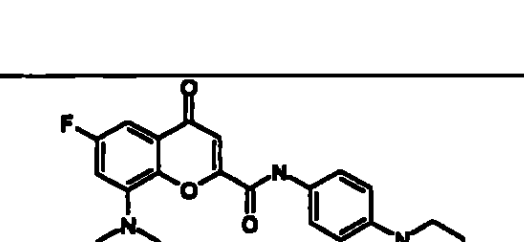
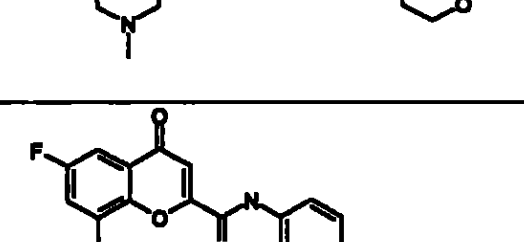
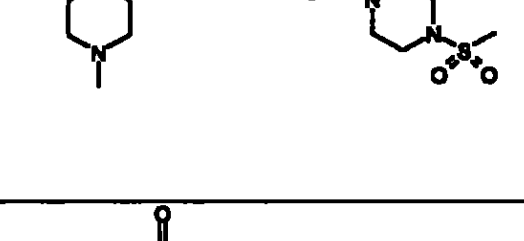
25		(4-morfolin-4-il-fenil)amida del ácido 8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
26		(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
27		(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
28		(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
29		<i>tert</i> -butil éster del ácido 4-[4-({1-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico
30		(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

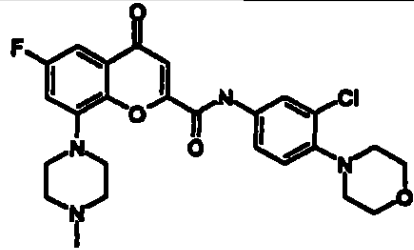
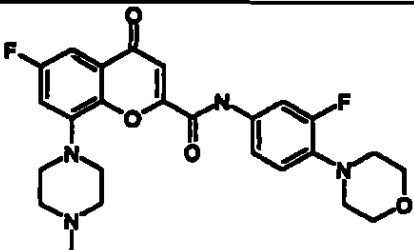
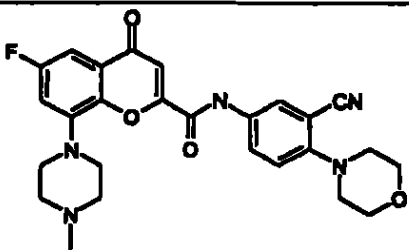
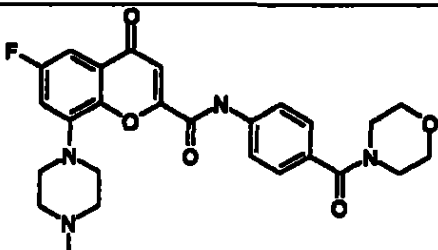
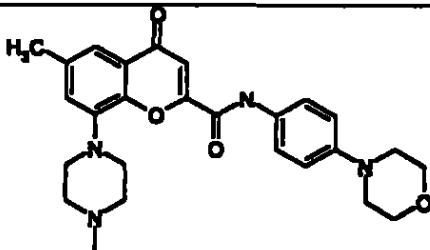
31		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
32		[4(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
33		(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
34		(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
35		(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

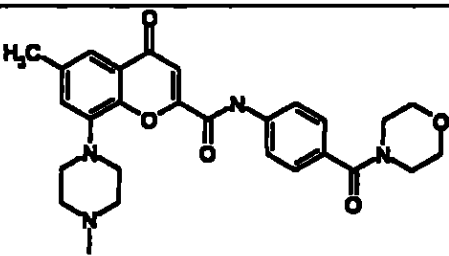
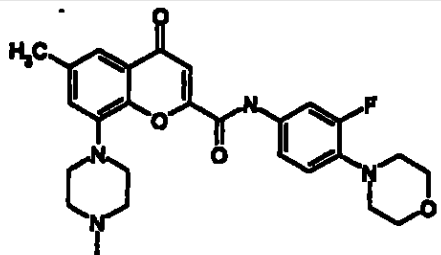
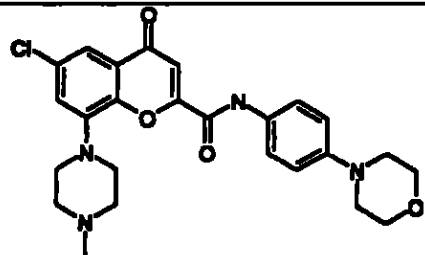
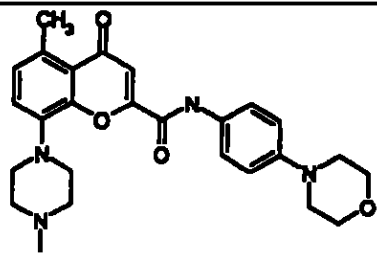
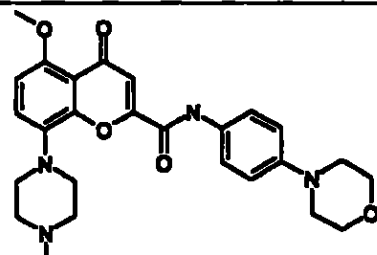
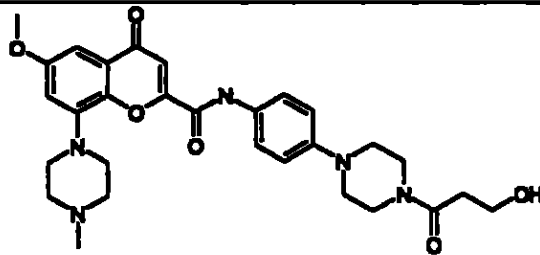
36		(4-tiomorfolin-4-il-fenil)- amida del ácido 6-metoxi- 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4- oxo-4H-cromen-2- carboxílico
37		[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il- fenil)-amida del ácido 6- metoxi-8-(4-metil- piperazin-1-il)-4-oxo-4H- cromen-2-carboxílico
38		(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-carboxílico
39		{4-[4-(2-hidroxi-etil)- piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-carboxílico
40		[4-(1-morfolin-4-il- metanoil)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil- piperazin-1-il)-4-oxo-4H- cromen-2-carboxílico

41		(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
42		<i>tert</i> -butil éster del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico
43		(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
44		[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
45		[4-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

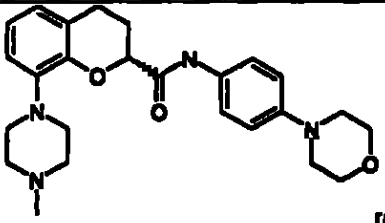
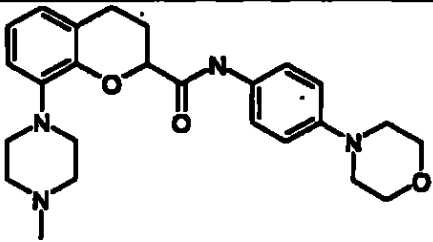
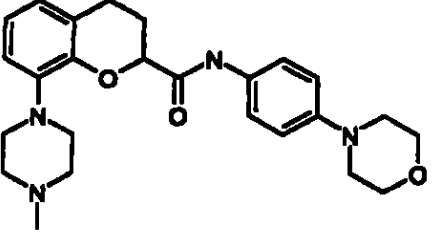
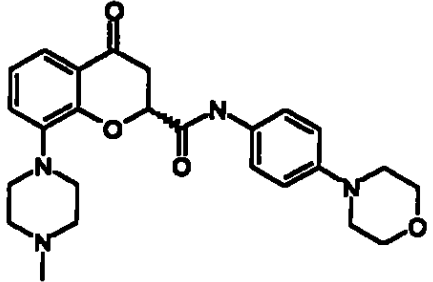
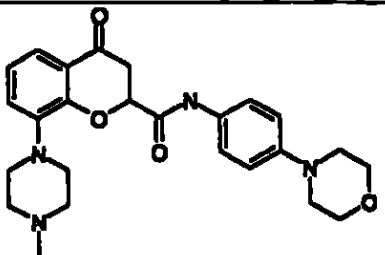
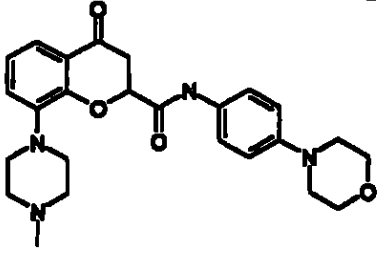
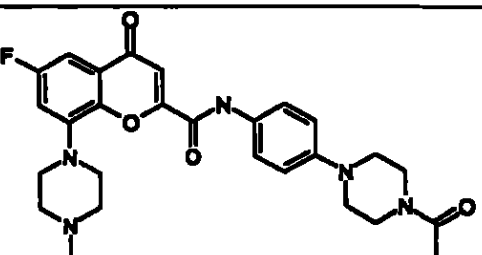
46		[4-(4-dimetil sulfamoil- piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-carboxílico
47		dimetilamida del ácido 4- [4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil- piperazin-1-il)-4-oxo-4H- cromen-2-il]-metanoil]- amino)-fenil]-piperazin-1- carboxílico
48		etilamida del ácido 4-[4- ({1-[6-metoxi-8-(4-metil- piperazin-1-il)-4-oxo-4H- cromen-2-il]-metanoil]- amino)-fenil]-piperazin-1- carboxílico
49		ciclohexilamida del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-il]-metanoil]- amino)-fenil]-piperazin-1- carboxílico
50		ciclopentilamida del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4- metil-piperazin-1-il)-4-oxo- 4H-cromen-2-il]-metanoil]- amino)-fenil]-piperazin-1- carboxílico
51		{4-[4-(1-pirrolidin-1-il- metanoil)-piperazin-1-il]- fenil]-amida del ácido 6- metoxi-8-(4-metil- piperazin-1-il)-4-oxo-4H-

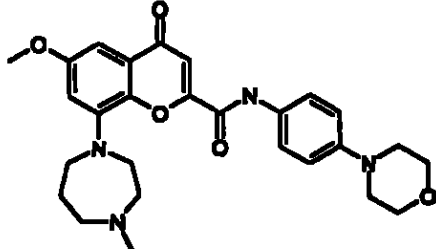
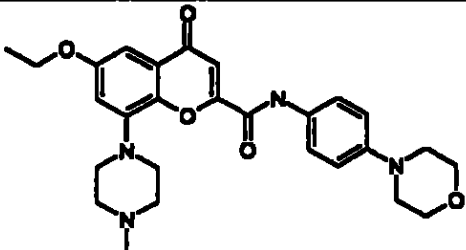
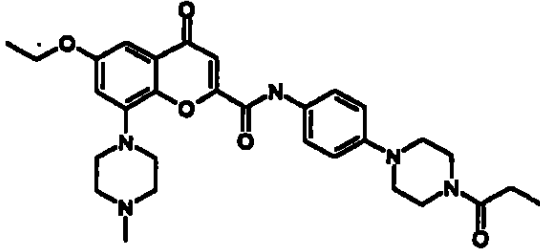
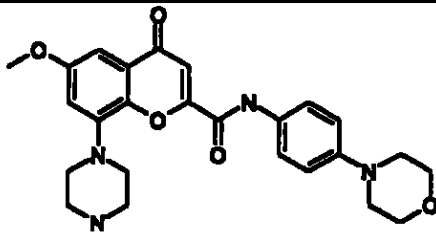
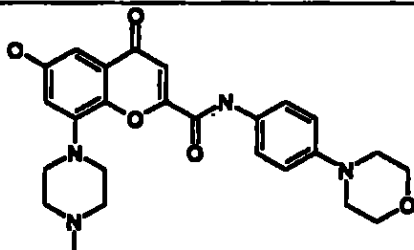
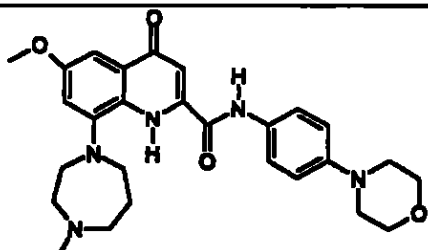
		cromen-2-carboxílico
52		{4-[4-(propan-2-sulfonyl)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
53		{4-[4-(2-metil-propanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
54		{4-[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
55		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
56		[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
57		[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

58		(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
59		(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
60		(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
61		[4-(1-morfolin-4-il-metanoyl)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
62		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

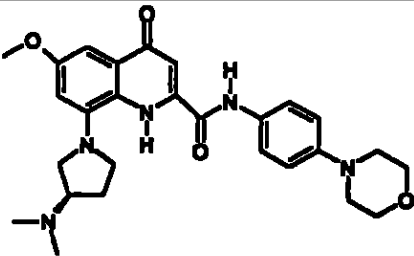
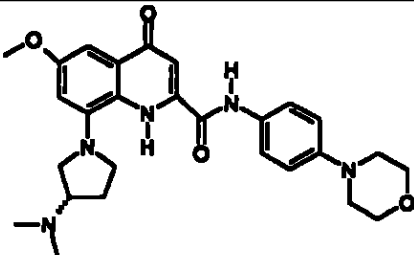
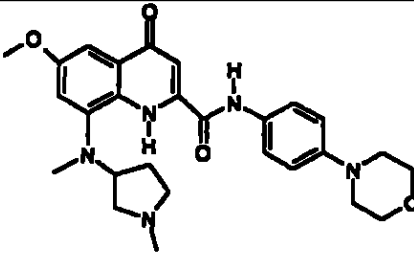
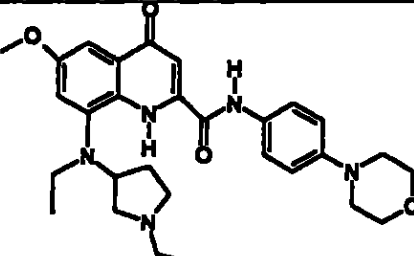
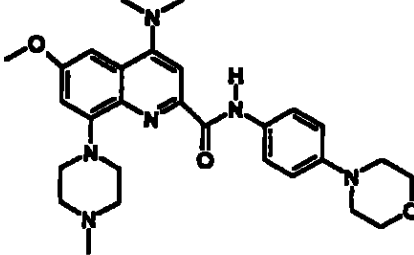
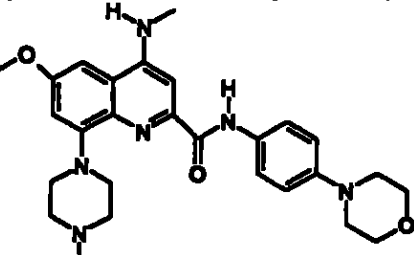
63		[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
64		(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
65		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
66		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
67		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
68		{4-[4(3-hidroxi-propanoil)-piperazin-1-il]-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

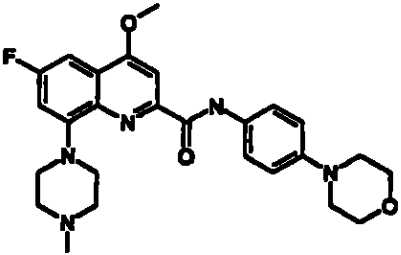
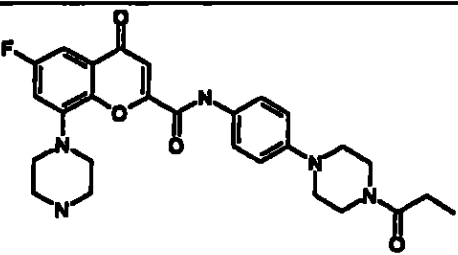
69		<i>tert</i> -butil éster ácido 4-[4-((1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil)-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico
70		(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-[4-((1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
71		[4-(4-etanosulfonyl-piperazin-1-il)fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
72		[4-(4-propionil-piperazin-1-il)fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
73		{4[4-(3-hidroxi-propanoil)-piperazin-1-il]fenil}-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
74		N-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-4-morfolin-4-il-benzamida.

75	 racémico	(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico
76		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (+)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico
77		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (-)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico
78	 racémico	(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico racémico
79		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico (isómero de corrida más rápida)
80		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico (isómero de corrida más lenta)
81		etilamida del Acido 4-[4-((1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil)-amino)-fenil]-piperazin-1-

		carboxílico
82		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
83		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
84		[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
85		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-4-oxo-8-piperazin-1-il-4H-cromen-2-carboxílico
86		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-hidroxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico
87		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

88		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
89		[4-(4-propionil-piperazin-1-il-fenil)]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
90		(4-morfolin-4-il-fenil)]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
91		[4-(4-propionil-piperazin-1-il-fenil)]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
92		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
93		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

94		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-((3R)-(+)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
95		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-((3S)-(-)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
96		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
97		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-[etil-(1-etil-pirrolidin-3-il)-amino]-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico
98		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-dimetilamino-6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico
99		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-4-metilamino-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico

100		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-4-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico
101		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-4-oxo-8-piperazin-1-il-4H-cromen-2-carboxílico

Los siguientes ejemplos de referencia ilustran la preparación de los intermediarios en la síntesis de los compuestos de la presente invención, y no deben tomarse como limitantes de la invención de ninguna forma.

Ejemplo de Referencia 1

Preparación del ejemplo de referencia 1: Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Ejemplo de referencia 1a: dietil ester del ácido (E,Z)-2-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enedióico.

Se adicionó dietil acetilendicarboxilato (20 ml, 0.162 mol) a 2-bromofenol (28g, 0.162 mol) en 2-propanol anhidro (60 ml) seguido de la adición de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio (0.5 ml, 1.0 M en THF). La solución se agitó a temperatura ambiente por cuatro horas, luego se concentró al vacío para un aceite (51 g = 91%).

Ejemplo de referencia 1b: ácido (E,Z)-2-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enedióico.

El dietil ester del ácido (E,Z)-2-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enedióico (51 g, 148 mmol) como se preparó en el Ejemplo de Referencia 1a se supendió en

etanol (95 ml) y se adicionó una solución de hidróxido de sodio (12.9g, 0.323 mol) en agua (95 ml). La solución se sometió a reflujo por 1 h para producir una solución naranja clara. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y acidificada con HCl 6M (50 ml). Luego la mezcla fue concentrada al vacío y el residuo fue azeotropado (4x) con etanol. El sólido fue filtrado, lavado con agua y secado para producir ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenediólico como un sólido naranja claro (24.3 g, 88% rendimiento). Este producto crudo se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 1c: etil-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Se adicionó ácido sulfúrico (95 mL) al ácido (E,Z)-2-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enediólico crudo como se preparó en el Ejemplo de referencia 1b. Después de calentar la mezcla con un secador por 45 minutos, se obtuvo una solución naranja lechoza. Esta solución se adicionó lentamente a etanol absoluto a reflujo (500 mL). Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo por 30 minutos y luego se dejó que se enfriara. Los cristales empezaron a formarse 20 min después y la reacción se colocó en el refrigerador durante la noche. El sólido fue filtrado, lavado con etanol/agua fríos 9:1 y se secó para producir etil-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato como un sólido color hueso (11.7 g, 24% rendimiento, pf 124-126°C).

Ejemplo de referencia 1d: ácido etil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromenec-2-carboxílico.

El etil-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el ejemplo de referencia 1c (Davies, Stephen et al., J. Chem Soc. Perkin Trans I p 2597, 1987) (3.0g, 10.1 mmol) fue azeotropado con tolueno anhidro, y luego el sólido se disolvió en 100 mL de tolueno anhidro y se transfirió al

recipiente de reacción. La mezcla fue sometida a vacío/argón (x2) y lo siguiente fue adicionar en orden (presión de argón positiva): N-metilpiperazina (1.3 ml, 11.1 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.75g, 1.2 mmol), tris(dibencildeneacetona) dipaladio (0) (0.48g, 0.5 mmol), luego carbonato de cesio (4.6g, 14.1 mmol). La mezcla se sometió de nuevo a vacío/argón y se calentó a 80 °C durante la noche.

La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de tierra diatomácea y la solución de tolueno se aplicó directamente a un embudo filtro de 600 ml (silica malla 230-400 ASTM, empacada en acetato de etilo) y luego lavada con acetato de etilo (2 l). El producto fue eluido con 5-8% de metanol/cloroformo y el deseado fue recolectado para producir 2.5 g de un sólido amarillo naranja ligeramente impuro (p.f. 120-123 °C). El producto impuro fue cromatografiado sobre una Waters Delta prep. 4000 usando un cartucho PrePack 1 (Porasil 37-55 µm 125Å), eluyendo con 3-5% de metanol/cloroformo. El producto fue recolectado y secado para producir etil 8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxilato como un sólido amarillo (2.25g, 70% rendimiento, pf 124-125 °C).

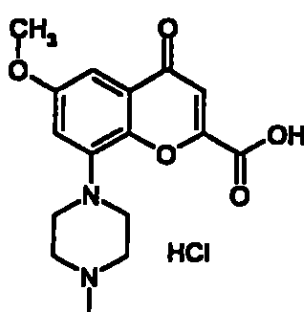
GC/MS (EI, M+) m/z 316.

Ejemplo de referencia 1d: Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico.

El etil 8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxilato como se preparó en el ejemplo de referencia 1d (1.01 g, 3.19 mmol) se suspendió en HCl 6M (60 ml) y se sometió a reflujo por 1.5 h (después de 20 minutos se obtuvo una solución clara).

Se dejó que la reacción se enfriara. La solución fue concentrada *in vacuo* y se adicionó tolueno anhidro (x3) y la solución se concentró de nuevo *in vacuo* para producir Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico como un polvo amarillo (1.02 g, rendimiento cuantitativo). LC/MS (M+1) m/z 289.

Ejemplo de referencia 2



Preparación de Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Ejemplo de referencia 2a: Dietil (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioato.

Se adicionó etil acetilendicarboxilato (17.8 ml, 0.145 mol) a 2-bromo-4-metoxifenol (Synlett p1241, 1997) (27.3g, 0.134 mol) en 2-propanol anhidro (55 ml), seguido por la adición de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrametilamonio (0.4 ml, 1.0 M en THF). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a reflujo por 30 minutos. Al enfriamiento se formó un precipitado. La solución fue enfriada y filtrada para producir dietil (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioato como un sólido amarillo (29.9g, 62% rendimiento). Nota: el sólido contiene 10% de

dielil (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioato. GC/MS (EI, M+) m/z 344 y 346.

Ejemplo de referencia 2b: Ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodióico.

El dielil (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioato (29.9g, 86.6 mol), como se preparó en el Ejemplo de referencia 2a se suspendió en etanol (55 ml) y se adicionó una solución de hidróxido de sodio (7.0 g, 0.175 mol) en agua (55 ml). La solución se sometió a reflujo por 1h para producir una solución naranja claro. La mayoría del etanol se removió *in vacuo*, y luego se le adicionó HCl 6M (50 ml) El sólido fue filtrado, lavado con agua y secado para producir ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodióico como un sólido naranja claro (24.3g, 88% rendimiento).

Ejemplo de referencia 2c: etil-6-metoxi-8-bromo-4-oxo-cromen-2-carboxilato.

Se adicionó ácido sulfúrico (50 ml) al ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodióico (24.3g, 86.6 mmol); como se preparó en el Ejemplo de referencia 2b anterior). Después de calentamiento de la mezcla con un secador por 5-10 minutos, se obtuvo una solución café profundo. Esta solución se agregó lentamente a reflujo a etanol absoluto (250 ml). Después de la adición la reacción se sometió a reflujo por 30 min y se dejó que se enfriara. Los cristales empezaron a formarse después de 20 min, y la reacción se colocó en el refrigerador durante la noche. El sólido fue filtrado, lavado con etanol/agua fría 9:1 y secado para producir el etil-8-bromo-6-

metoxi-4-oxo-cromen-2-carboxilato como un sólido color hueso (12.3g, 50% rendimiento, t_f 159-161°C).

Ejemplo de referencia 2d: etil-6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

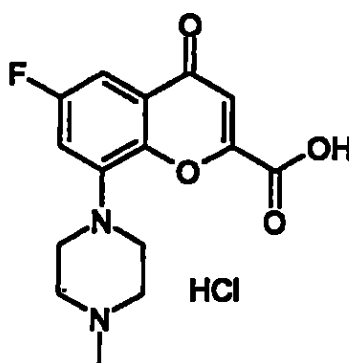
El etil-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato (9.2 g, 28.1 mmol) como se preparó en el Ejemplo 2C anterior, fue azeotropado con tolueno anhidro y luego el sólido blanco se disolvió en 300 ml de tolueno anhidro en un balón de fondo redondo de una sola boca 500 mL. La mezcla se desgasificó alternando borboteo de argón y vacío (3x), y lo siguiente fue agregar en orden: N-metilpiperazina (4.0 ml, 35.1 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'binaftilo (1.05g, 1.69 mmol), tris(dibencildeneacetona) dipaladio (0) (0.50g, 0.56 mmol), luego carbonato de cesio (12.8g, 39.3 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo alternando borboteo de argón y vacío, y se calentó a 80°C por 17 horas. Se agregó tris(dibencildeneacetona) dipaladio (0) (0.10g, 0.11 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'binaftilo (0.20g, 0.32 mmol) adicionales y la reacción se agitó a 80°C por otras 55 h, tiempo en el cual la conversión estaba esencialmente completa.

La reacción enfriada fue eludía con tetrahidrofurano (250 mL), filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre columna de sílica eludía con 2-5% de metanol / cloroformo y la fracciones deseadas fueron recolectadas y concentradas al vacío y el residuo fue triturado con cloruro de metileno para producir 7.4 g (76%) de un polvo amarillo.

Ejemplo de Referencia 2e: ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

El etil-6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato (1.0 g, 2.89 mmol), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 2d anterior, se suspendió en HCl 6M (60ml) y etanol (10 mL) y se calentó a reflujo por 3.0 h. Se dejó que la reacción se enfriara. La solución fue concentrada *in vacuo* y se adicionó tolueno anhidro (x3) y la solución se concentró de nuevo *in vacuo*. El residuo fue secado al vaclo (17 h) para rendir Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico como un polvo amarillo (1.0 g, cantidad cuantitativa).

Ejemplo de Referencia 3



Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Ejemplo de referencia 3a: Dietil (EZ)-2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-2-butenodioato.

Este compuesto se sintetizó del 2-bromo-4-fluorofenol y dietilacetilendicarboxilato, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1a anterior.

Ejemplo de referencia 3b: ácido (EZ)-2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-2-butenodióico.

Este compuesto se sintetizó del dietil (EZ)-2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-2-butenodioato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 3a anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1b anterior.

Ejemplo de referencia 3c: etil-6-fluoro-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Este compuesto se sintetizó del ácido (EZ)-2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-2-butenodióico, como se preparó en el Ejemplo de referencia 3b anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1c anterior.

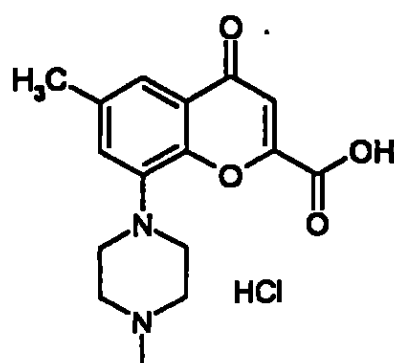
Ejemplo de referencia 3d: etil-6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Este compuesto se sintetizó del etil-6-fluoro-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 3c anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1d anterior.

Ejemplo de referencia 3e: Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se sintetizó partiendo del etil-6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 3d anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1e anterior.

Ejemplo de referencia 4



Preparación de Clorhidrato del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Ejemplo de referencia 4a: Dietil (E,Z)-2-(2-bromo-4-metilfenoxi)-2-butenodioato.

Se disolvió 2-bromo-4-metil fenol (10 mL, 83 mol) en eter de dietilo (90 mL). A esta se le adicionó por gotas trietilamina (13.7 mL, 98 mmol) seguido de dimetil acetilen dicarboxilato (11.2 mL, 91 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se trabajó mediante la adición de éter de dietilo (200 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) y lavando la mezcla resultante con CHI 1N (200 mL), agua (200 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica fue luego secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada para producir un aceite café rojizo que se usó sin purificación adicional.

Referencia 4b: ácido (2E,Z)-2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-2-butenodióico.

Este compuesto se sintetizó del dietil (E,Z)-2-(2-bromo-4-metilfenoxi)-2-butenodioato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 4a anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1b anterior.

Ejemplo de referencia 4c: etil-6-metil-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Este compuesto se sintetizó del ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metilfenoxi)-2-butenodióico, como se preparó en el Ejemplo de referencia 4b anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1c anterior.

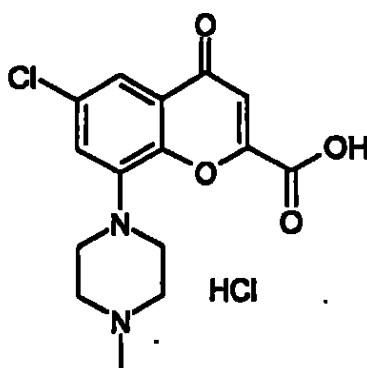
Ejemplo de referencia 4d: etil-6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Este compuesto se sintetizó del etil-6-metil-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 4c anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1d anterior.

Ejemplo de referencia 4e: Clorhidrato del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se sintetizó partiendo del etil-6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 4d anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1e anterior.

Ejemplo de Referencia 5



Preparación de Clorhidrato del ácido 6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Ejemplo de referencia 5a: Dietil (E,Z)-2-(2-bromo-4-clorofenoxi)-2-butenodioato.

Este compuesto se preparó del 2-bromo-4-cloro fenol y dimetil acetilendicarboxilato mediante los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como en la preparación descrita en el ejemplo de Referencia 4a.

Ejemplo de Referencia 5b: ácido (2E,Z)-2-(2-bromo-4-clorofenoxi)-2-butenodióico.

Este compuesto se sintetizó del dietil (E,Z)-2-(2-bromo-4-clorofenoxi)-2-butenodioato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 5a anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1b anterior.

Ejemplo de referencia 5c: etil-6-cloro-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Este compuesto se sintetizó del ácido (2E,Z)-2-(2-bromo-4-clorofenoxi)-2-butenodiólico, como se preparó en el Ejemplo de referencia 5b anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1c anterior.

Ejemplo de referencia 5d: etil-6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

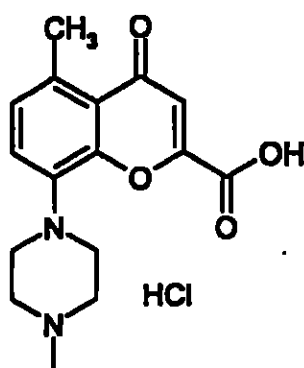
Este compuesto se sintetizó del etil-6-cloro-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 5c anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría demostrada en el ejemplo de Referencia 1d anterior.

Ejemplo de referencia 5e: Clorhidrato del ácido 6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se sintetizó partiendo del etil-6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, preparado en el Ejemplo de referencia 5d anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la

misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1a anterior.

Ejemplo de Referencia 6



Preparación de Clorhidrato del ácido 5-metil-8-(4-metil-piperazín-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Ejemplo de referencia 6a: Dietil (E,Z)-2-(2-cloro-5-metilfenoxi)-2-butenodioato.

Este compuesto se preparó del 2-cloro-5-metilfenol y dimetil acetilendicarboxilato mediante los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como en la preparación descrita en el ejemplo de Referencia 1a.

Ejemplo de Referencia 6b: ácido (2E,Z)-2-(2-cloro-5-metilfenoxi)-2-butenodiólico.

Este compuesto se sintetizó del dietil (E,Z)-2-(2-cloro-5-metilfenoxi)-2-butenodioato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 6a anterior,

usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1b anterior.

Ejemplo de referencia 6c: etil-5-metil-8-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Este compuesto se sintetizó del ácido (2Z)-2-(2-cloro-5-metoxifenoxi)-2-butenodióico, como se preparó en el Ejemplo de referencia 6b anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1c anterior.

Ejemplo de referencia 6d: etil-5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

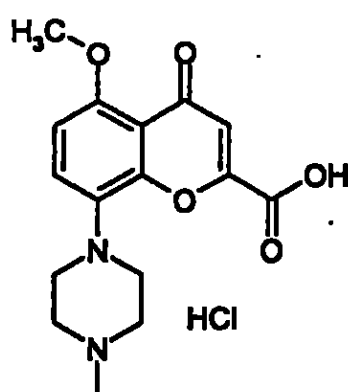
El etil-5-metil-8-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato (1.0g, 3.6 mmol), como se preparó en el Ejemplo de referencia 6c anterior, fue azeotropado con tolueno anhidro y luego el sólido blanco se disolvió en 100 ml de tolueno anhidro en un balón de fondo redondo y boca simple de 250 mL. La mezcla se desgasificó alternando borboteo de argón y vacío (3x), y lo siguiente se adicionó en orden: N-metilpiperazina (0.6 ml, 5.37 mmol), (2'-díciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (JACS 1998, p9722) (40 mg, 0.1 mmol), tris(dibencildeneacetona) dipaladio (0) (66 mg, 0.072 mmol), luego carbonato de cesio (1.6g, 5.37 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo alternando borboteo de argón y vacío, y se calentó a 80°C por 17 horas. Se agregó tris(dibencildeneacetona) dipaladio (0) (66 mg, 0.072 mmol) y (2'-díciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (40g, 0.1 mmol) adicionales y la reacción se agitó a 80°C por otros cuatro días, tiempo en el cual la conversión estaba solo aproximadamente 50% completa por HPLC. Se

adicionó tetrahidrofurano (100 mL), y la mezcla combinada fue filtrada, concentrada al vacío y purificada mediante cromatografía sobre columna de sílica eludida con 2-5% de metanol en cloroformo. Las fracciones deseadas fueron concentradas al vacío para producir un polvo amarillo (250 mg = 21%).

Ejemplo de referencia 6e: Clorhidrato del ácido 5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se sintetizó partiendo del etil-5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, preparado como en el Ejemplo de referencia 6d anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1e anterior.

Ejemplo de Referencia 7



Preparación de Clorhidrato del ácido 5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Ejemplo de referencia 7a: (E,Z)-2-(2-bromo-5-metoxifenoxi)-2-butenodioato.

Este compuesto se preparó del 2-bromo-5-metoxifenol y dimetil acetilendicarboxilato mediante los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como en la preparación descrita en el ejemplo de Referencia 1a.

Ejemplo de Referencia 7b: ácido (E,Z)-2-(2-bromo-5-metoxifenoxi)-2-butenodióico.

Este compuesto se sintetizó del dietil (E,Z)-2-(2-bromo-5-metoxifenoxi)-2-butenodioato, como se preparó en el Ejemplo de referencia 7a anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1b anterior.

Ejemplo de referencia 7c: etil-5-metoxi-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Este compuesto se sintetizó del ácido (E,Z)-2-(2-bromo-5-metoxifenoxi)-2-butenodióico, como se preparó en el Ejemplo de referencia 7b anterior, usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1c anterior.

Ejemplo de referencia 7d: etil-5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

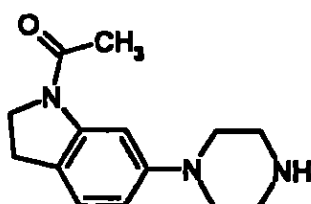
Este compuesto fue sintetizado del etil-5-metoxi-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato como se preparó en el Ejemplo de referencia 7c anterior,

usando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se demostró en el ejemplo de Referencia 1d anterior.

Ejemplo de referencia 7e: Clorhidrato del ácido 5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se sintetizó partiendo del etil-5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, preparado como en el Ejemplo de referencia 7d anterior, usando el mismo método como la preparación en 1e.

Ejemplo de Referencia 8



Preparación de 1-(6-(1-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona

Ejemplo de referencia 8a: 1-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona

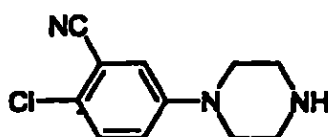
Se disolvió 1-acetil-5-bromoindolin (3.0 g, 12.5 mmol) en tolueno (60 mL). A esto se le adicionó t-butoxido (1.68g, 17.5 mmol), N-bencilpiperazin (2.4 mL, 13.8 mmol), S-BINAP (0.93g, 1.5 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.46 g, 0.5 mmol). La mezcla se desgasificó mediante tres ciclos de vacío y borboteo de nitrógeno y luego se agitó a 95°C hasta que el análisis GC confirmó que la reacción estaba completa (1 h). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua y se extrajo con HCl 2N (2x100 mL). El extracto

acuoso combinado se basificó con hidróxido de amonio concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). El extracto orgánico combinado se secó (MgSO_4) y se concentró para rendir un sólido (2.7 g) que fue purificado mediante cromatografía para producir un sólido blanco (1.81g, 43%). Pf = 150.5-152.8°C.

Ejemplo de Referencia 8b: 1-(6-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona

La 1-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-indol-1 il]-etanona (0.37 g, 1.1 mmol), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 8a anterior, se disolvió en metanol (5 mL). Se adicionó Pd/C (90 mg, 10%) y formato de amonio (0.9 g, 14 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65°C por dos horas. La mezcla fue filtrada y la torta filtrada se lavó con metanol caliente. El filtrado combinado se filtró para rendir el producto deseado (0.26 g, 90%).

Ejemplo de Referencia 9



Preparación de 2-cloro-5-piperazin-1-il-benzonitrilo

Ejemplo de referencia 9a: 3-ciano-4-cloroanilina

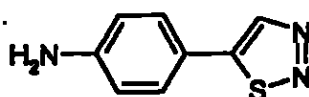
El 2-cloro-5-benzonitrilo (25 g, 137 mmol) se disolvió en etanol (275 mL). Se adicionó cloruro estañoso dihidratado (154.5 g, .685 M), y la mezcla se agitó a 70°C por 30 min. La mezcla fue luego enfriada a temperatura ambiente, y vertida en hielo molido. La mezcla se hizo básica con hidróxido

de sodio sólido. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos fueron combinados, lavados con salmuera, secados (MgSO_4), concentrados y el residuo fue secado al vacío y recristalizado de etanol para producir agujas café claro (10.6 g, 51%).

Ejemplo de Referencia 9b: 2-cloro-5-piperazin-1-il benzonitrilo

La 3-ciano-4-cloroanilina (10.1 g, 66 mmol), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 9a, se disolvió en n-butanol (300 mL), y se adicionó Clorhidrato del bis-(2-cloroetil)amina (23.2 g, 130 mmol) y yoduro de potasio (50 mg, catalítico). La mezcla se calentó a reflujo por tres días, luego se enfrió en un refrigerados durante la noche. Un precipitado sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con n-butanol frío y se secó. El producto crudo se distribuyó entre cloruro de metileno e hidróxido de amonio 2N. La capa orgánica fue separada, secada (Na_2SO_4) y concentrada para rendir un sólido amarillo claro (9.1 g, 59%) que produjo un pico simple por análisis de GC y TLC.

Ejemplo de Referencia 10

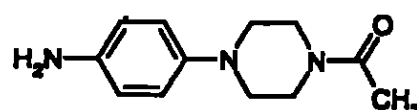


Preparación de 4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-fenilamina

$\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.21g, 5 eq.) se adicionó a una suspensión de (5-(4-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol (Síntesis de Lancaster) (0.59 g, 2.8 mmol) en EtOH absoluto (150 mL) y la reacción se calentó a 70°C por 2 h. Se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, y se vertió en NaHCO_3 saturado

y hielo. El producto se extrajo con EtOAc (2X), la solución se secó (MgSO₄), y se evaporó a sequedad *in vacuo* para producir 0.47 g de un sólido amarillo claro mp 126-128 °C.

Ejemplo de Referencia 11



Preparación de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

Ejemplo de referencia 11a: 4-(4-nitrofenil)-1-acetilpiperazina.

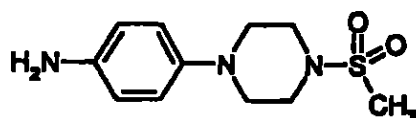
Se disolvió 1-(4-nitrofenil)-1-acetilpiperazina (2.5 g, 12.1 mmol) en diclorometano (100 mL). Se adicionó trietilamina (2.0 ml, 14.5 mmol), y la reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó gota a gota anhídrido acético (1.25 ml, 13.3 mmol) y la reacción se agito a 0°C por 1h. Se agregó bicarbonato de sodio saturado y la reacción se extrajo (x3) con diclorometano, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró *in vacuo* para producir 4-(4-nitrofenil)-1-acetilpiperazina como un sólido amarillo (3.01g). GC/MS (EI, M⁺) m/z = 249.

Ejemplo de Referencia 11b: 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

La 4-(4-nitrofenil)-1-acetilpiperazina (3.0 g, 12.0 mmol), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 11a anterior, se mezcló en etanol (100 mL) y amoníaco 2M en metanol (50 ml) y se adicionó 10% de paladio sobre carbon. La mezcla fue hidrogenada sobre un aparato Para (50 psi) durante 1.5 h.

Se dejó que la mezcla se enfriara, el catalizador se filtró y la solución fue concentrada *in vacuo*. El sólido crudo fue recristalizado de acetato de etilo para producir 4-(4-acetil-1-piperazinil)benzammina como un sólido púrpura claro (1.86 g, 70% rendimiento, pf 149.5-150.5 °C). GC/MS (EI, M+) $m/z = 219$.

Ejemplo de Referencia 12



Preparación de 4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamina

Ejemplo de referencia 12a: 4-(4-nitrofenil)-1-metilsulfonilpiperazina.

Se disolvió 1-(4-nitrofenil)piperazina (2.79 g, 13.5 mmol) en diclorometano (100 ml). Se agregó trietilamina (2.25 ml, 16.2 mmol) y la reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.15 ml, 14.9 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado y la reacción se extrajo (x3) con diclorometano, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró *in vacuo* para producir 4-(4-nitrofenil)-1-metilsulfonilpiperazina como un sólido amarillo (3.83 g, rendimiento cuantitativo). GC/MS (EI, M+) $m/z = 285$.

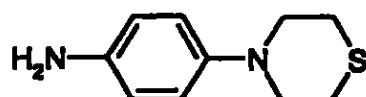
Ejemplo de referencia 12b: 4-(4-metanosulfonil-piperzin-1-il)-fenilamina.

La 4-(4-nitrofenil)-1-metilsulfonilpiperazina (3.83 g, 13.4 mmol), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 12a anterior, se mezcló con etanol (100 ml) y amoníaco 2M en metanol (50 ml) y se adicionó 10% de paladio sobre

carbon (400 mg). El mezcla se hidrógeno en un aparato Para (50 psi) por 3 h.

Se dejó que la mezcla se enfriara, el catalizador se filtró, se lavó con metanol y luego se lavó con cloroformo. La porción de cloroformo contenía una cantidad menos del deseado, pero se observó más pura. La porción de cloroformo se concentró *in vacuo* y fue recrystalizada de acetato de etilo para producir 4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]benzammina como un sólido café brillante (0.94 g, 27% rendimiento, pf 192-193 °C). GC/MS (EI, M+) m/z = 255.

Ejemplo de Referencia 13



Preparación de 4-tiomorfolin-1-il-fenilamina:

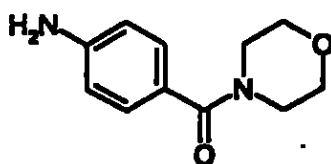
Ejemplo de referencia 13a: 4-(4-nitrofenil)-tiomorfolina.

Se disolvió 4-fluoronitrobenceno (3.0 g, 21.3 mmol) en tolueno (25 mL). Se adicionó tiomorfolina (2.4 mL, 23.4 mol) y la mezcla se agitó durante la noche a 100°C. A las 17 h, la mezcla se distribuyó entre acetato de etilo (100 mL) y bicarbonato de sodio saturado (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró al vacío. El residuo fue triturado con hexano para rendir un sólido amarillo brillante.

Ejemplo de referencia 13b: 4-tiomorfolin-4-il-fenilamina.

La 4-(4-nitrofenil)-tiomorfolina (3.0 g, 13.4 mmol), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 13a anterior, se disolvió en etanol (250 mL) y se agregó 10% de paladio sobre carbon (250 mg). Esta mezcla se agitó en un hidrogenador Parr por 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea y se concentró al vacío. El residuo fue triturado con hexano para rendir un sólido gris. (2.1 g).

Ejemplo de Referencia 14



Preparación de 1-(4-amino-fenil)-1-morfolin-4-il-metanona

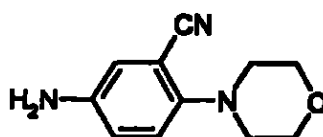
Ejemplo de referencia 14a: 1-morfolin-4-il-1-(4-nitro-fenil)-metanona.

Se adicionó lentamente 4-nitrobenzoil cloruro (5g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a una solución de morfolina (5g, 88 mmol) y trietilamina (2.7g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL), y se agitó a temperatura ambiente por cuatro horas. Se agregó acetato de etilo (200 mL) a la mezcla y la mezcla combinada se lavó con agua (25 mL), HCl 1N (25 mL), agua (25 mL), bicarbonato de sodio saturado (25 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La mezcla se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró al vacío y el residuo se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 14 b: 1-(4-amino-fenil)-1-morfolin-4-il-metanona

Este compuesto se preparó a partir de 1-morfolin-4-il-1-(4-nitro-fenil)-metanona como se preparó en el ejemplo 13b.

Ejemplo de Referencia 15



Preparación de 5-amino-2-morfolin-4-il-benzonitrilo

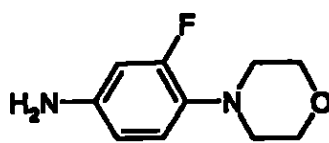
Ejemplo de Referencia 15a: 2-morfolin-4-il-nitro-benzonitrilo

3-ciano-4-fluoronitro benceno (3.3 g, 19.9 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Se agregaron morfolina (2.2 mL, 25 mmol) y N,N-diisopropilatilamina (3.5 mL, 20 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la hora 17, se agregó acetato de etilo adicional (150 mL) y la mezcla combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró al vacío. El residuo se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 15b: 5-amino-2-morfolin-4-il-benzonitrilo

Este compuesto se preparó a partir del 2-morfolin-4-il-nitro-benzonitrilo (como se preparó en el Ejemplo de referencia 15a anterior), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 13b.

Ejemplo de Referencia 16



Preparación de 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina

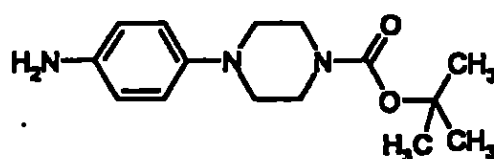
Ejemplo de referencia 16a: 4-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-morfolina.

3,4-difluorobenceno (3.7g, 23.2 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Se adicionaron morfolina (2.2 mL, 25 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (4 mL, 23 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la hora 17, se agregó acetato de etilo adicional (150 mL) y la mezcla combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró al vacío. El residuo se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 16b: 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina

Este compuesto se preparó a partir del 4-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-morfolina (como se preparó en el Ejemplo de referencia 16a anterior), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 13b.

Ejemplo de Referencia 17



Preparación de *tert*-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico

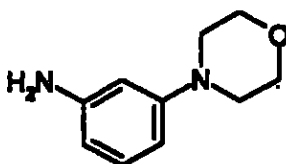
Ejempl de Referencia 17a: *tert*-butil éster del ácido 4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico

4-fluoronitrobenceno (4.8 g, 34 mol) se disolvieron en acetato de etilo (25 mL). Se adicionaron *tert*-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (6.7 g, 36 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6.3 mL, 36 mmol), y la mezcla se agitó a 65°C por cinco días y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó éter (100 mL) y la mezcla combinada se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo fue triturado con hexano para rendir un sólido amarillo brillante (8g, 77%).

Ejemplo de Referencia 17b: *tert*-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico

El *tert*-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico se preparó a partir del *tert*-butil éster del ácido 4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo de Referencia 17a) según se preparó en el Ejemplo de Referencia 13b.

Ejemplo de Referencia 18



Preparación de 3-morfolin-4-il-fenilamina

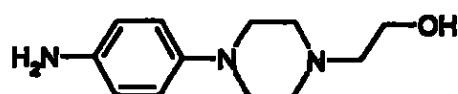
Ejemplo de referencia 18a: 4-(3-nitro-fenil)-morfolina.

3-fluoronitrobenceno (10g, 71 mmol) se disolvió en acetonitrilo (100 mL). Se adicionó morfolina (30 mL, 350 mmol), y la mezcla reaccionó por 18 h a 150°C/80 psi en un reactor a presión. Se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se concentró al vacío y 5 g de la mezcla total fueron purificados mediante cromatografía de columna sobre silica eludida con CH₂Cl₂. El producto se aisló (3.6 g) como un aceite amarillo brillante.

Ejemplo de Referencia 18b: 3-morfolin-4-il-fenilamina

La 3-morfolin-4-il-fenilamina se preparó a partir de la 4-(3-nitro-fenil)-morfolina, (como se preparó en el Ejemplo de Referencia 18a) según se preparó en el Ejemplo de Referencia 13b.

Ejemplo de Referencia 19:



Preparación de 2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanol

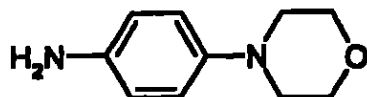
Ejemplo de referencia 19a: 2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]-etanol.

El 2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]-etanol se prepara a partir de 4-fluoronitrobenceno (Aldrich) comercialmente disponible, y N-(2-hidroxietil)piperazina (Aldrich) comercialmente disponible, mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 13a anterior.

Ejemplo de referencia 19b: 2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanol.

El 2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanol se prepara por hidrogenación catalítica de 2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]-etanol (preparado como en el Ejemplo de Referencia 19a) como se describe en el Ejemplo de Referencia 13b.

Ejemplo de Referencia 20

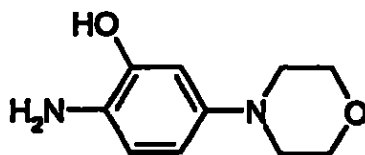


Preparación de 4-morfolin-4-il-fenilamina

La 4-(4-nitrofenil)morfolina (10.3 g, 49.5 mmol) (síntesis de Lancaster) se suspendió en metanol (130 ml) y amoníaco 2M en metanol (70 mL) y se adicionó 5% de paladio sobre carbon (100 mg). La mezcla fue hidrogenada en un aparato Para (50 psi) por 1h. Se dejó enfriar la reacción, al catalizador se filtró y la solución se concentró *in vacuo*. El sólido crudo fue recristalizado de acetato de etilo/hexano para producir 4-(4-morfolinil)anilina como un sólido púrpura claro (6.2g, 70% rendimiento, pf 132-133°C).

GC/MS (EI, M+) m/z = 178

Ejemplo de Referencia 21

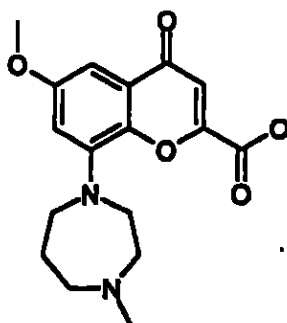


Preparación de 4-amino-3-hidroxifenilmorfolina

La 4-nitro-3-hidroxifenilmorfolina (Maybridge Chemical) (3.34g, 14.9 mmol) se disolvió en 59 ml de etanol a 30°C. La mezcla se agitó a 25°C y se trató

con cloruro de estaño (II) dihidratado (16.8 g, 74.5 mmol) en agitación. La suspensión amarilla se calentó a reflujo durante un período de 30 minutos. La TLC mostró el progreso de la reacción por varias horas. La mezcla se sometió a reflujo por 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró para remover la mayoría del etanol para producir una suspensión amarilla. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio saturado acuoso hasta que fue básica. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se filtró y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los extractos fueron combinados, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados para producir 1.02 gramos de un sólido púrpura. La NMR de protón y el análisis de masa espectral CI fueron consistentes para el producto deseado ($m/z = 195$ pico base por CI ión positivo y $m/z = 193$ pico base por CI ión negativo).

Ejemplo de Referencia 22



Preparación de ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Ejemplo de Referencia 22a: etil éster del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.



En un balón de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocaron: 1.5 g (4.59 mmol, 1.0 eq.) de etil ester del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2c), 84 mg (0.092 mmol, 0.02 equiv.) de tris dibencildeneacetona dipaladio, 342 mg (0.55 mmol, 0.12equiv) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico y 2 g de tamices moleculares de 4A. A esta suspensión se le adicionaron 150 mL de tolueno seco. Luego a la suspensión agitada se le adicionan 628 mg, 684 μ L (5.50 mmol, 1.2 equiv.) de 1-metilhomopiperazina, seguido de 2.05 g (6.3 mmol, 1.4 equiv.) de carbonato de cesio. Luego la muestra es calentada a 80°C durante 3 días. Al final de este tiempo la terminación se monitoreó por análisis de LC/MS de una alícuota. Cuando se determinó que la reacción estaba completa, esta se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de un tapón de tierra diatomácea con lavado de tolueno para remover los subproductos sólidos. La purificación mediante cromatografía flash, usando un gradiente de 5 a 20% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, produjo 1.0 g (60%) del producto deseado.

Espec. Masa: calc. para $[C_{19}H_{24}N_2O_5+H]^+$ Teori. $M/z = 361$; Obs. = 361

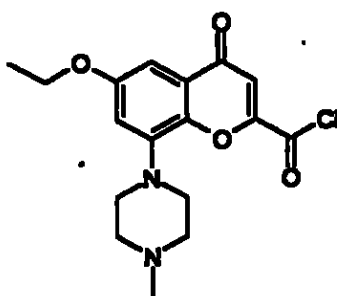
Ejemplo de Referencia 22b: ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico.

En un erlenmeyer de 125 mL equipado con un agitador magnético se colocaron 319 mg (0.89 mmol, 1 equiv.) de etil éster del ácido 6-metoxi-8-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico. Este material se disolvió en 30 mL de THF, luego se adicionaron 30 mL de metanol. A esta solución agitada se le agregaron 30 mL de agua que contenía 41 mg (0.97

mmol, 1.1 equiv.) de hidróxido de litio. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La completación de la reacción es monitoreada por LC/MS, luego se adicionan 10 mL de HCl 2N. Esta mezcla es luego concentrada, secada y triturada con éter para producir el producto como la sal de clorhidrato en rendimiento cuantitativo.

Espec. Masa: cal. para $[C_{17}H_{20}N_2O_5+H]^+$ Teori. M/z = 333; Obs. = 333.

Ejemplo de Referencia 23



Preparación de 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carbonil cloruro

Ejemplo de Referencia 23a: etil éster del ácido 8-bromo-6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

El compuesto hidroxil, etil éster del ácido 8-bromo-6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico, se forma como un producto lateral durante la síntesis del etil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico. Se puede preparar el compuesto metoxil crudo mediante cromatografía flash usando un gradiente de paso de 20% de acetato de etilo en cloruro de metileno al mismo solvente que contiene 2% de metanol. El compuesto hidroxil, que eluye al final, se concentra para producir el compuesto puro.

Espec. Masa: cal. para $[C_{12}H_9BrO_5+H]^+$ Teori. M/z = 313, 315; Obs. = 313, 315.

Ejemplo de Referencia 23b: etil éster del ácido 8-bromo-6-etoxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico.

En un balón de fondo redondo de 3 bocas 100 mL de equipado con un condensador de reflujo y un agitador magnético se adicionaron 700 mg (2.24 mg, 1.0 equiv.) de etil éster del ácido 8-bromo-6-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 23a). Este material se disolvió en 50 mL de tolueno, luego se adicionaron 689 mg, 586 μ L (4.47 mol, 2.0 eq.) de dietil sulfato y 309 mg (2.24 mmol, 1.0 equiv.) de K_2CO_3 . Luego la reacción fue calentada a reflujo durante 24 hr. Al final de este tiempo, el monitoreo por LC/MS revela que la reacción está > 95% completa. Luego la reacción es enfriada, se adicionan 100 mL de acetato de etilo y la capa orgánica es lavada con solución de HCl 0.5 N, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. Los residuos fueron sometidos a cromatografía flash, usando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente. Las fracciones purificadas fueron concentradas para rendir 500 mg (65%) de un sólido incoloro.

Espec. Masa: cal. para $[C_{14}H_{13}BrO_5+H]^+$ Teori. M/z = 341, 343; Obs. = 341, 343.

Ejemplo de Referencia 23c: etil éster del ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico.

En un balón de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se adicionaron: 350 mg (1.03 mmol, 1.0 eq.) de etil éster del ácido 8-bromo-6-

etoxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 23b), 18.9 mg (0.02 mmol, 0.02 equiv.) de tris dibencildeneacetona dipaladio, 77 mg (0.123 mmol, 0.12 equiv.) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico y 1g de tamices moleculares de 4A y 60 mL de tolueno seco. A la suspensión agitada luego se le adicionan 113 mg, 1255 μ L, (1.13 mmol, 1.1 equiv.) de 1-metilpiperazina, seguido de 470 mg, (1.44 mmol, 1.4 equiv.) de carbonato de cesio. Luego la mezcla es calentada a 80°C por 3 días. Al final de este tiempo se monitoreó la terminación mediante análisis de LC/MS de una alícuota. Cuando se determinó que la reacción estaba completa, se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de un tapón de tierra de diatomácea con baño de tolueno para remover subproductos sólidos. La purificación mediante cromatografía flash, usando un gradiente de 5 a 40% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, produjo 350 mg, (75%) del producto deseado como un sólido amarillo. Espec. Masa: calc. para $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}]^+$ Teori. $M/z = 361$; Obs. = 361.

Ejemplo de Referencia 23d: ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico.

En un erlenmeyer de 125 mL equipado con un agitador magnético se colocaron 500 mg (1.39 mmol, 1.0 equiv.) de etil éster del ácido 6-etoxi-8-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 23c). Este material se disolvió en 30 mL de THF, luego se adicionaron 30 mL de metanol. A esta solución agitada se le agregaron 30 mL de agua que contenía 64.2 mg (1.53 mmol, 1.1 equiv.) de hidróxido de litio. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La completación de la reacción es monitoreada por LC/MS, luego se adicionan 10 mL de HCl 2N.

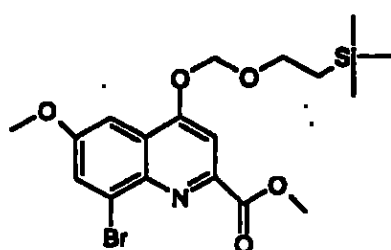
Esta mezcla es luego concentrada, secada y triturada con éter para producir el producto como la sal de clorhidrato en rendimiento cuantitativo.

Espec. Masa: cal. para $[C_{17}H_{20}N_2O_5+H]^+$ Teori. M/z = 333; Obs. = 333.

Ejemplo de Referencia 23e: 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carbonil cloruro.

En un balón de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético, se adicionaron: 250 mg (0.68 mmol, 1.0 eq.) de sal de Clorhidrato del ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 23d) y 20 mL de cloruro de metileno. A la suspensión agitada luego se le adicionan 129.5 mg, 164 L, (1.02 mmol, 1.5 equiv.) de oxalil cloruro seguido de la adición de una gota de DMF de una jeringa de 50 microlitros que actúe como catalizador. La mezcla es agitada durante 2 horas, luego concentrada a sequedad sobre un evaporador rotatorio en una atmósfera de nitrógeno, seguido del secado a alto vacío. La terminación de la reacción se determinó mediante análisis de una alícuota, que fue enfriada con una solución THF de metilamina, por LC/MS. El material crudo se usó como se obtuvo en la susiguiente reacción de amidación.

Ejemplo de Referencia 24



Preparación de metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanol-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico

Ejemplo de Referencia 24a: dimetil éster del ácido 2-(2-bromo-4-metoxi-fenilamino)-but-2-enodiólico.

Una solución de 2-bromo-4-metoxi amina (6.02g, 29.8 mmol) en 125 mL de metanol anhidro se trataron con dimetil acetilendicarboxilato (3.70 mL, 30.2 mmol) y la solución se calentó a reflujo en nitrógeno por 8 horas. La mezcla de reacción fue luego enfriada, concentrada y redisuelta en metanol caliente. Se obtuvieron cristales amarillos mediante filtración (6.93 g, 68%). Una segunda tanda de cristales se obtuvo de etanol (0.942 g, 9%). Los filtrados fueron combinados y purificados mediante cromatografía flash sobre silica gel, usando hexanol:acetato de etilo 4:1 para producir un adicional de 1.63 g (16%) para un rendimiento total de 93%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 9.60 (s, 1 H, NH), 7.26 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_3), 6.93 (dd, 1 H, $J_o = 8.7$ Hz, ArH_6), 5.34 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, CHCO_2CH_3), 3.66 (s, 3H, CNCO_2CH_3). Espec. Masa: cal. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_5+\text{H}]^+$ Teori. $M/z = 344, 346$; Obs. = 344, 346.

Ejemplo de Referencia 24a: metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

Dow-Therm (175 mL) se calentó a 244°C y se adicionó el dimetil éster del ácido 2-(2-bromo-4-metoxi-fenilamino)-but-2-enodiólico (9.50 g, 27.6 mmol) como un sólido en porciones durante 7 minutos mientras que se mantenía la temperatura de $230\text{--}240^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción café se calentó a $240\text{--}245^\circ\text{C}$ durante 45 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Al enfriamiento se formó un precipitado amarillo. Aproximadamente 100 mL de

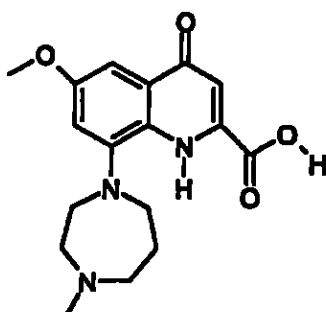
hexanos se adicionaron a la mezcla y los sólidos fueron aislados mediante filtración, lavados con hexanos adicionales, y secados al vacío para producir el producto como un sólido amarillo (6.73 g, 78%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 12.01 (s, 1 H, NH), 7.86 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 7.52 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.48 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_7), 3.93 (s, 6H, OCH_3 y CO_2CH_3); Espec. Masa: cal. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4+\text{H}]^+$ Teori. $M/z = 312, 314$; Obs. = 312, 314.

Ejemplo de Referencia 24c: metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico.

Una solución café de metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (6.73 g, 21.6 mmol) en 100 mL de N-metil pirrolidinona se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 1.028g, 25.7 mmol). Se observó evolución de gas y calentamiento. La reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente en nitrógeno. La adición de 2-(trimetilsilil)etoximetil cloruro (5.00 mL, 28.3 mmol) produjo una solución café clara levemente turbia. Después de 2.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 800 mL de agua y se agitó por 15 minutos. El precipitado resultante color crema se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto como un sólido color crema (9.70 g, rendimiento cuantitativo).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 7.976 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_7), 7.79 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.53 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 5.70 (s, 2H, OCH_2O), 3.99 (s, 6H, OCH_3 y CO_2CH_3), 3.88 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0.97 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); Espec. Masa: cal. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5\text{Si}+\text{H}]^+$ Teori. $M/z = 442, 444$; Obs. = 442, 444.

Ejemplo de Referencia 25**Preparación de ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico****Ejemplo de Referencia 25a: metil éster del ácido 6-metoxi-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico**

A una solución clara, café claro de metil éster del ácido 2-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (1.01 g, 2.28 mmol), N-metil éster del ácido 6-metoxi-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico, N-metilhomopiperazin (0.32 mL, 2.57 mmol) y tamices de 4Å en 30 mL de tolueno anhidro se le adicionó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43.8 mg, 0.048 mmol) y BINAP (169.8 mg, 0.27 mmol). La solución resultante color vino se trató con carbonato de cesio (1.124 g, 3.45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en nitrógeno por 21 horas. La mezcla de reacción de color verde para se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía flash sobre sílica gel, usando un gradiente de 95:5 a 40:60 de cloruro de metileno: metanol para producir el producto desedo como una espuma amarilla (1.004 g, 92%).

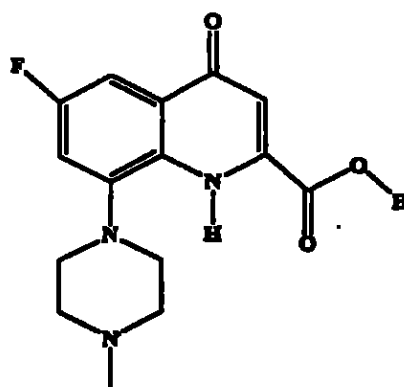
^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 7.67 (s, 1 H, ArH_3), 6.94 (d, 1 H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH_5), 6.66 (d, 1 H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH_7), 5.60 (s, 2H, OCH_2O), 3.94 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 3.75 (bs, 4 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ & $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N-CH}_3$) 3.45 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 0.92 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); Espec. Masa: cal. para $[\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}+\text{H}]^+$ Teori. $M/z = 476$; Obs. = 476.

Ejemplo de Referencia 25b: ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

A una solución café claro de metil éster del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (1.00 g, 2.10 mmol) en 18 mL de tetrahidrofurano:metanol:agua 3:1:1 se le agregó hidróxido de litio monohidratado (0.267 g, 6.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas, se acidificó a pH 4 con HCl 1N, y se agitó un adicional de 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se secó en alto vacío para producir una espuma naranja.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 11.06 (s, 1 H, NH), 7.53 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.00 (d, 1 H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH_5), 6.70 (d, 1 H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH_7), 4.05-3.99 (m, 2H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.68-3.60 (m, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N-CH}_3$), 2.83 (d, 3 H, $J = 4.8$ Hz, NCH_3), 2.46-2.41 (m, 1 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2.30-2.25 (m 1 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); Espec. Masa: cal. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}]^+$ Teori. $M/z = 331$; Obs. = 332.

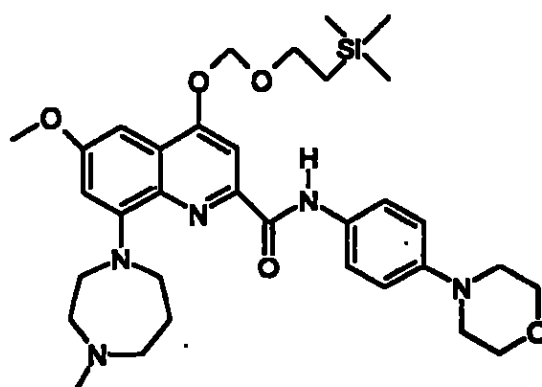
Ejemplo de Referencia 26



Preparación de ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazina-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó mediante el mismo procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo de Referencia 25.

Ejemplo de Referencia 27



Preparación de (4-morfolina-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico

Ejemplo de Referencia 27a: ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico.

A una solución clara, café claro de metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de referencia

24c) (4.98 g, 11.3 mmol) en 75 mL de tetrahidrofurano:metanol:agua 3:1:1, se le adicionó hidróxido de litio monohidratado (1.367 g, 32.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y luego se virtió en agua. La solución fue acidificada a pH 2 con HCl 1N y los sólidos resultantes fueron aislados mediante filtración. Los sólidos fueron suspendidos en metanol y filtrados para producir el producto deseado (2.6732 g, 80%). Se obtuvo un adicional de producto de 0.5768 g (17%) de los filtrados de metanol.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6 , Agitación de TFA) δ 7.86 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH₅), 7.55 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH₇), 7.32 (s, 1H, C=CH), 3.94 (s, 3H, OCH₃); Espec. Masa: cal. para $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}_4 + \text{H}]^+$ Teori. M/z = 298, 300; Obs. = 298, 300.

Ejemplo de Referencia 27b: (4-morfolin-4-il)-amida del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-2-carboxílico.

A una suspensión amarilla de ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 27a) (3.446 g, 11.56 mmol), TBTU (9.039g, 28.15 mmol) y HOBt (3.757 g, 27.8 mmol) en 100 mL de dimetilformamida se adicionó 4-morfolinoanilina (2.733 g, 15.3 mol) y diisopropiletil amina (8.2 mL, 50.2 mmol). La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente a nitrógeno por 16 horas, tiempo durante el cual la reacción se volvió café verdosa y se formó un a gran cantidad de precipitado. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con dimetilformaldehído, agua y metanol. El secado al vacío produjo el producto deseado como un sólido amarillo (3.09 g, 58%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 12.13 (s, 1 H, NH), 10.18 (s, 1 H, C(O)NH), 7.90 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 7.68 (d, 2 H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH_2 & ArH_8), 7.63 (s, 1H, C=CH), 7.51 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_7), 7.00 (d, 2 H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH_3 & H_5), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 3.75 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.10 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); Espec. Masa: cal. para $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$ Teori. $M/z = 458, 460$; Obs. = 458, 460.

Ejemplo de Referencia 27c: (4-morfolin-4-il)-amida del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilil-etoximetoxi)-2-quinolin-2-carboxílico.

A una suspensión amarilla de (4-morfolin-4-il)-amida del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 27b) (3.092 g, 6.75 mmol) en 40 mL de N-metilpirrolidinona se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 0.410 g, 10.24 mmol). Se observó evolución de gas y calentamiento y la suspensión se volvió café clara y casi transparente. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente en nitrógeno. La adición del 2-(trimetilsilil)etoximetil cloruro (1.6 mL, 9.1 mmol) produjo una solución café clara levemente turbia. Después de 4.5 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 300 mL de agua, se agitó por 15 minutos y se almacenó a 0°C durante la noche. Los sólidos fueron aislados mediante filtración, se suspendieron en metanol, se filtraron de nuevo y secados en alto vacío para producir el producto como un sólido amarillo (3.190 g, 80%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 10.18 (s, 1 H, C(O)NH), 7.95 (d, 1 H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH_7), 7.83 (s, 1 H, ArH_3), 7.69 (d, 2 H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH_2 & H_8), 7.51 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 7.00 (d, 2 H, $J_m = 9.0$ Hz, ArH_3 & H_5), 5.69 (s, 2 H, OCH_2O), 3.95 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (t, 2 H, $J = 8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 3.75

(t, 4 H, $J = 4.7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.10 (t, 4 H, $J = 4.7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 0.94 (t, 2 H, $J = 8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.04 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); Espec. Masa: cal. para $[\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{Si}+\text{H}]^+$ Teori. $M/z = 588, 590$; Obs. = 588, 590.

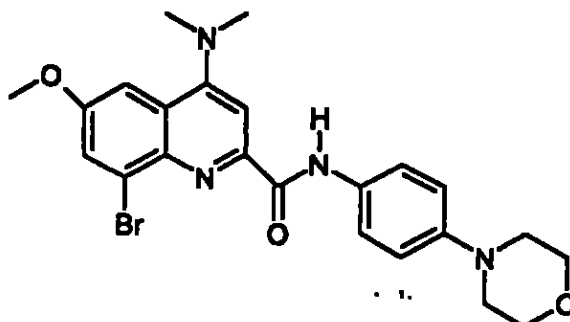
Ejemplo de Referencia 27c: (4-morfolin-4-il)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico.

A una suspensión amarillo-versosa de ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilil-etoximetoxi)-2-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 27c) (4-morfolin-4-il)-amida (1.155 g, 1.96 mmol), N-metil homopiperazina (0.39 mL, 3.14 mmol) y tamices de 4Å en tolueno anhidro se les adicionó $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (90.0 mg, 0.098 mmol) y BINAP (0.358 g, 0.58 mmol). La mezcla resultante café rojiza se volvió más clara al tratamiento con carbonato de cesio (2.544 g, 7.81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a nitrógeno durante 17 horas. La solución café claro se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre silica gel usando un gradiente lento de 95:5 a 50:50 de cloruro de metileno:metanol, para producir el producto deseado (0.989 g, 81%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 9.88 (s, 1 H, NH), 7.73 (s, 1 H, ArH_3), 7.68 (d, 1 H, $J_o = 8.9$ Hz, $\text{ArH}_2 \& \text{H}_6$), 7.00 (d, 2 H, $J_o = 8.9$ Hz, $\text{ArH}_3 \& \text{H}_5$), 6.94 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 6.66 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_7), 5.62 (s, 2 H, OCH_2O), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.80 (t, 2 H, $J = 8.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 3.73 (t, 4 H, $J = 4.7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.63 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3.33 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3.09 (t, 4 H, $J = 4.7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.97 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2.69 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2.35 (s, 3 H, NCH_3), 2.09 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 0.94 (t, 2 H, $J = 8.0$ Hz,

OCH₂CH₂Si), -0.03 (s, 9 H, Si(CH₃)₃); Espec. Masa: cal. para [C₃₃H₄₇N₅O₅Si+H]⁺ Teori. M/z = 622; Obs. = 622.

Ejemplo de Referencia 28



Preparación de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4-dimetilamino-6-metoxi-quinolin-2-carboxílico

Ejemplo de Referencia 28a: (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4-cloro-6-metoxi-quinolin-2-carboxílico

Una suspensión de ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 27b) (1.75 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno, se trató con cloruro de oxalilo (1.5 mL, 17.2 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida (3 gotas). La mezcla de reacción se burbujeó vigorosamente y se volvió más clara. La reacción se calentó a reflujo por 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un sólido amarillo pálido (mantenido en nitrógeno).

A una solución amarilla del cloruro ácido en 20 mL de cloruro de metileno se adicionó 4-morfolinoanilina (0.347 g, 1.94 mmol) y diisopropil etil amina (1.0 mL, 6.1 mmol). La solución se volvió naranja y se observó evolución de gas. En 30 minutos, los sólidos empezaron a precipitarse de la solución. La

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos fueron aislados mediante filtración y se secaron a alto vacío para producir el producto deseado (0.406 g, 49%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 10.15 (s, 1 H, C(O)NH), 8.33 (s, 1 H, ArH₃), 8.10 (d, 1 H, J_m = 2.7 Hz, ArH₇), 7.70 (d, 2 H, J_o = 9.0 Hz, ArH₂& H₆), 7.56 (d, 1 H, J_m = 2.7 Hz, ArH₅), 7.01 (d, 2 H, J_o = 9.0 Hz, ArH₂& H₆), 7.56 (d, 1 H, J_m = 2.7 Hz, ArH₅), 7.01 (d, 2 H, J_o = 9.0 Hz, ArH₃& H₅), 4.06 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (t, 4 H, J = 4.8 Hz, OCH₂CH₂N), 3.11 (t, 4 H, J = 4.8 Hz, OCH₂CH₂N); Espec. Masa: cal. para [C₂₁H₁₉BrClN₃O₃+H]⁺ Teori. M/z = 476, 478; Obs. = 476, 478.

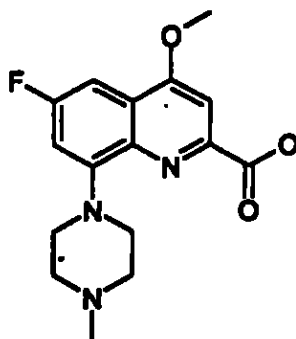
Ejemplo de Referencia 28b: (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4-dimetilamino-6-metoxi-quinolin-2-carboxílico.

Una solución de ácido (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4-cloro-6-metoxi-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 28a) (0.1512 g, 0.317 mmol) en 100 mL de dimetil amina 2.0 M en tetrahidrofurano, se calentó a 100 °C en una bomba Parr. La presión inicial fue de 75-80 psi y luego permaneció a aproximadamente 60 psi. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se secó para producir el producto crudo como un sólido café. La purificación sobre silica gel usando un gradiente de 100:0 a 95:5 de cloruro de metileno:metanol produjo el producto limpio.

^1H NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 10.20 (s, 1 H, C(O)NH), 7.90 (d, 1 H, J_m = 2.7 Hz, ArH₅), 7.69 (d, 2 H, J_o = 9.0 Hz, ArH₂& H₆), 7.60 (s, 1 H, ArH₃), 7.41 (d, 1 H, J_m = 2.7 Hz, ArH₇), 7.01 (d, 2 H, J_o = 9.0 Hz, ArH₃& H₅), 3.96 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (t, 4 H, J = 4.8 Hz, OCH₂CH₂N), 3.10 (t, 4 H, J = 4.8 Hz,

OCH₂CH₂N), 3.08 (s, 6 H, N(CH₃)₂); Espec. Masa: cal. para [C₂₁H₁₉BrClN₃O₃+H]⁺ Teori. M/z = 485, 487; Obs. = 485, 487.

Ejemplo de Referencia 29



Preparación de ácido 6-fluoro-4-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico

Ejemplo de Referencia 29a: metil ester del ácido 8-bromo-6-fluoro-4-metoxi-quinolin-2 carboxílico

En un balón de fondo redondo de 3 bocas de 150 mL equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocaron: 2.0g (6.76 mmol, 1.0 eq.) de metil ester del ácido 8-bromo-6-fluoro-4-metoxi-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico. Este material luego se disuelve en 50 mL de NMP. Luego se agregan cuidadosamente por porciones 300 mg (7.44 mmol, 1.1 equiv.) de una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite a la solución, a temperatura ambiente. Luego se desarrolló un color amarillo, indicando que la formación del anión ha ocurrido, con evolución de hidrógeno. La agitación de la solución de anión se continuó durante 1 hora, luego se adicionó 1.14 g, 500 µL (8.04 mmol, 1.2 equiv) de yodometano mediante una jeringa. Se dejó que la mezcla reaccionara por dos horas adicionales, luego se enfrió cuidadosamente con 20 mL de agua. Los sólidos,

que se precipitaron a la dilución de 1L de agua, se recolectaron mediante filtración, luego se lavaron con agua para producir el material metilado de O, como 2.1 g (98%) de un sólido incoloro.

Espec. Masa: calc. para $[C_{12}H_9BrFNO_3+H]^+$ Teori. M/z = 314, 316; Obs. = 314, 316.

Alternativamente, en un balón de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocaron: 350 mg (1.17 mmol, 1.0 eq.) de metil ester del ácido 8-bromo-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico y 242 mg (1.75 mmol, 1.5 equiv.) de K_2CO_3 . Este material se suspende en 20 mL de DMSO, luego se calentó a 70 °C por 1 hora. La formación del anión es evidente cuando la mezcla se turbia. Se deja que la mezcla se enfríe a 35°C, y luego se adicionan 331 mg, 145 μ L (2.33 mmol, 2.0 equiv.) de yoduro de metilo, y se continuó la agitación durante 2 horas. Al final de este tiempo se determinó si la reacción estaba completa mediante LC/MS. A la terminación la mezcla se virtió en 200 mL de agua y los sólidos, que se formaron se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua para producir 340 mg (93%) del material O-metilado después del secado.

Ejemplo de Referencia 29b: metil éster del ácido 6-fluoro-4-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico

En un balón de fondo redondo de 3 bocas de 150 mL equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocaron: 2.1g (6.68 mmol, 1.0 eq.) de metil ester del ácido 8-bromo-6-fluoro-4-metoxi-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 29a) (122 mg,

0.134 mmol, 0.02 equiv.) de tris dibencildeneacetona dipaladio, 499 mg (0.802 mmol, 0.12 equiv.) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil racémico y 1g de tamices moleculares de 4A y 80 mL de tolueno seco. A la suspensión agitada luego se le adicionan 736 mg, 815 μ L, (7.35 mmol, 1.1.eq.) de 1-metilpiperazina, seguido de 3.05 g (9.35 mmol, 1.4 equiv.) de carbonato de cesio. Luego la mezcla es calentada a 80°C por 36 horas. Al final de este tiempo, la terminación se monitoreó mediante análisis de LC/MS de una alícuota. Cuando se determinó que la reacción estaba completa, esta se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró a través de un tapón de celita, con lavado de tolueno para remover los subproductos sólidos. La purificación mediante cromatografía flash usando un gradiente de 5 a 20% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, produciendo 2.0 g (90%) del producto deseado.

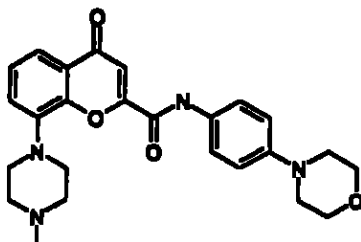
Espec. Masa: calc. para $[C_{17}H_{20}FN_3O_3+H]^+$ Teori. M/z = 334; Obs. = 334.

Ejemplo de Referencia 29c: ácido 6-fluoro-4-metoxi-(4-metil-piperazin-1-il)-quinilín-2-carboxílico.

En un balón erlenmeyer de 125 mL que contenía 30 mL de THF y 30 mL de metanol, se colocaron 2.1 g (6.3 mmol) de metil éster del ácido 6-fluoro-4-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-2-quinolín-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 29b). A esta solución se le adiciona con agitación 30 mL de agua en la cual se disuelven 291 mg (6.9 mmol, 1.1 equiv.) de hidróxido de litio monohidratado. Se dejó que esta solución reaccionara por 1 hora, luego es enfriada con 10 mL de solución de HCl 2N. Luego la solución es filtrada y los sólidos lavados con 10 mL de solución de HCl 0.5 N. Los filtrados combinados son concentrados para producir 2.15 g (95%) del producto

amarillo sólido como la sal de clorhidrato. Espec. Masa: cal. para $[C_{16}H_{18}FN_3O_3+H]^+$ Teori. M/z = 320; Obs. = 320.

Ejemplo 1



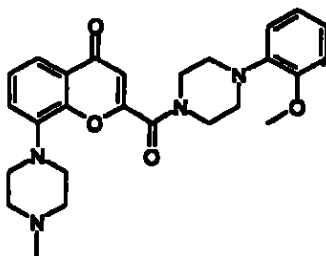
8-(4-metil-1-piperazinil)-N-[4-(4-morfolin)fenil]-4-oxo-4H-cromen-2-carboxamida

El Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) (400 mg, 1.23 mmol) se suspendió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (400 mg, 1.23 mmol) y se adicionó trietilamina (0.69 ml, 4.92 mmol) para producir una solución clara. Lo siguiente se adicionó en orden: 1-hidroxibenzotriazol (HOBt (205 mg, mol)), O-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-pentametilén-uronio tetrafluoroborato (TBTU (435 mg, 3.1 mmol)) y luego 4-(dimetilamino)piridina (25 mg). Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, 4-(4-morfolinil)(anilina) (Ejemplo de Referencia 21) (220 mg, mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró *in vacuo*, los remanentes se dividieron entre cloroformo/bicarbonato de sodio saturado, se extrajeron con cloroformo (x3), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo* para producir el producto crudo.

La cromatografía sobre sílica (malla 230-400 ASTM) y elución con acetato de etilo seguido de 2.5-5% de metanol/cloroformo produjo 190 mg (%rendimiento) de 8-(4-metil-1-piperazinil)-N-[4-(4-morfolin)fenil]-4-oxo-4H-

benzocromen-2-carboxamida como un sólido amarillo (pf 217-218 ° descomposición y fusión 244-247 C). LC/MS (M+1) m/z = 449.

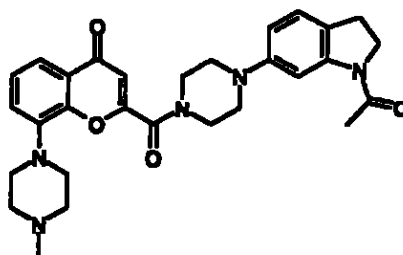
Ejemplo 2



2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanoil}-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-4-ona.

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina comercialmente disponible (Aldrich) mediante el mismo procedimiento usado en el ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 463.

Ejemplo 3



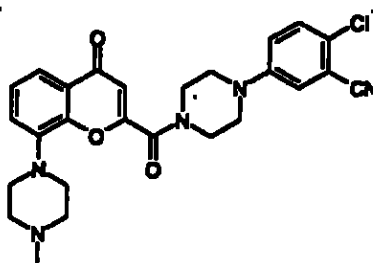
2-{1-[4-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-piperazin-1-il]-metanoil}-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-4-ona.

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 1-(6-

127

piperazin-1-il-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (Ejemplo de referencia 8) como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 516.

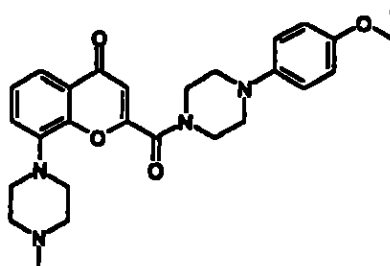
Ejemplo 4



2-cloro-5-(4-{1-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo.

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 2-cloro-5-piperazin-1-il benzonitrilo (Ejemplo de referencia 9) como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 493.

Ejemplo 5



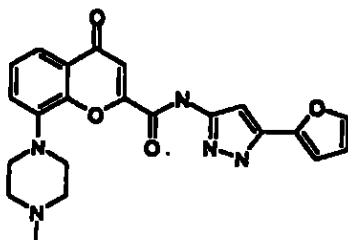
2{1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanoil}-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-1-ona.

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 1-(4-metoxi-

1301

fenil)-piperazina disponible comercialmente (Aldrich), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 493.

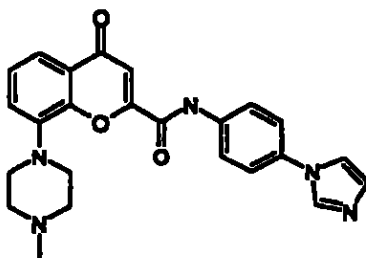
Ejemplo 6



(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 5-furan-2-il-1H-pirazol-3-ilamina disponible comercialmente (Maybridge), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 420.

Ejemplo 7

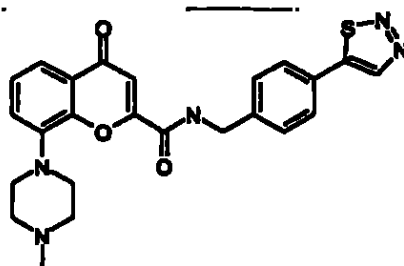


(4-imidazol-1-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 4-imidazol-1-

1-il-fenilamina disponible comercialmente (Aldrich), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 430.

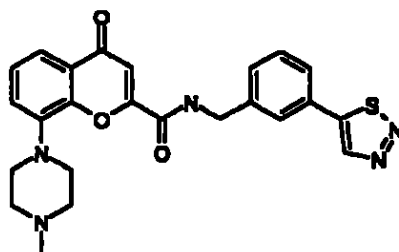
Ejemplo 8



(4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 4-[1,2,3]tiadizaol-5-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 10) como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 448.

Ejemplo 9

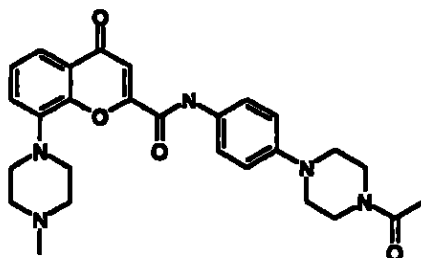


4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-bencilamida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 4-[1,2,3]tiadizaol-5-il-bencilamina disponible comercialmente (Maybridge),

como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) $m/z = 462$.

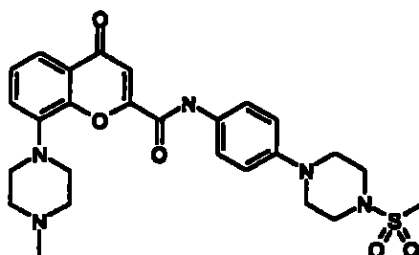
Ejemplo 10



[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (Ejemplo de Referencia 11), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) $m/z = 499$.

Ejemplo 11

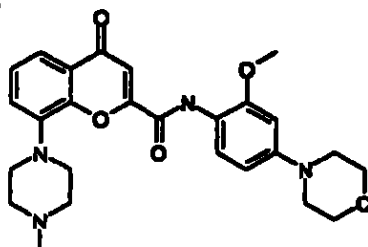


[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamina (Ejemplo de Referencia 12), como

se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 526.

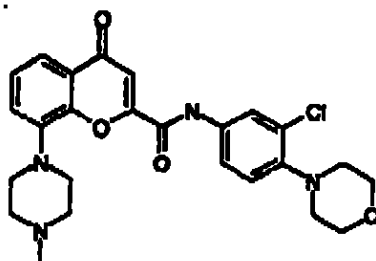
Ejemplo 12



(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

El Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) (0.10 g, 0.35 mmol), HOBt (0.10 g, 0.7 mmol), TBTU (0.225g, 0.7 mmol), 4-(dimetilamino) piridina (0.01g, cantidad catalítica), trietilamina (0.15 mL, 1.04 mmol), y 2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina (SALOR) disponible comercialmente (0.08g, 0.38 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (2.5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetato de etilo (150 mL) y la mezcla resultante se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, concentró al vacío y se trituró con éter para producir un sólido amarillo (85 mg, 54%). LMMS: m/z = 480.3

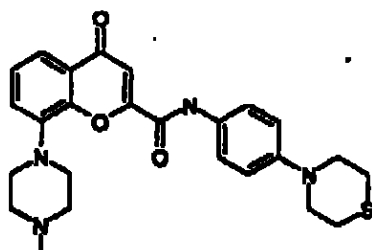
Ejemplo 13



(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamina disponible comercialmente (Maybridge) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (110 mg = 73%), LCMS - m/z = 483.5.

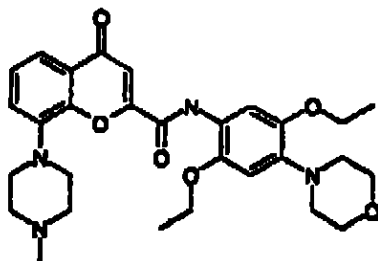
Ejemplo 14



(4-tiomorfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 4-tiomorfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 13) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (55 mg = 38%), LCMS - m/z = 465.5

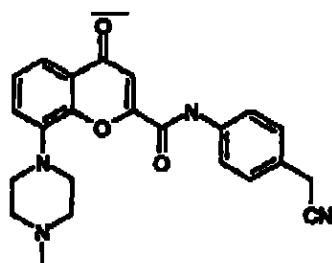
Ejemplo 15



(3,5-dietoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 2,5-dietoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina disponible comercialmente (Aldrich) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (80 mg = 50%), LCMS - m/z = 537.6

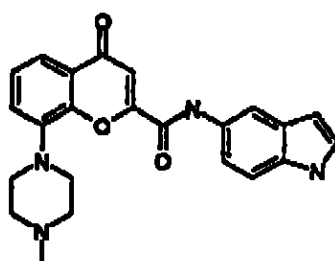
Ejemplo 16



(4-cianometil-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y (4-amino-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente (Aldrich) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (65 mg = 54%), LCMS - m/z = 403.5

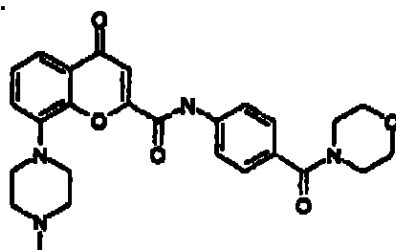
Ejemplo 17



(1H-indol-5-il)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 1H-indol-5-ilamina disponible comercialmente (Aldrich) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (35 mg = 29%), LCMS - m/z = 401.6

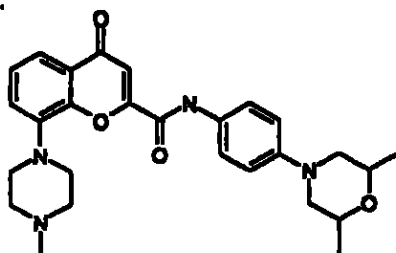
Ejemplo 18



[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 1-(4-amino-4-fenil)-1-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo de Referencia 14) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (21 mg = 15%), LCMS - m/z = 477.6

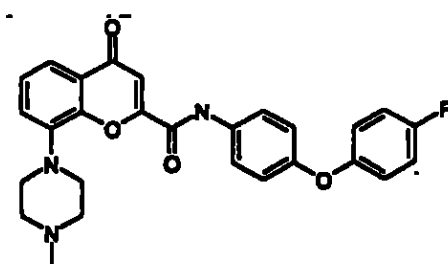
Ejemplo 19



[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenilamina disponible comercialmente (Maybridge) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (60 mg = 42%), LCMS - m/z = 477.6

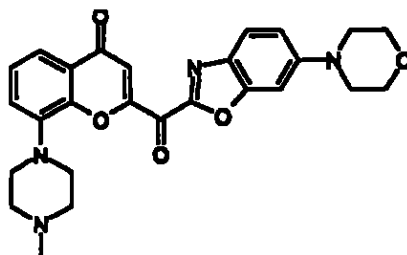
Ejemplo 20



[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 4-(4-fluoro-fenoxi)-fenilamina disponible comercialmente (Maybridge) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (110 mg = 77%), LCMS - m/z = 475.6

Ejemplo 21

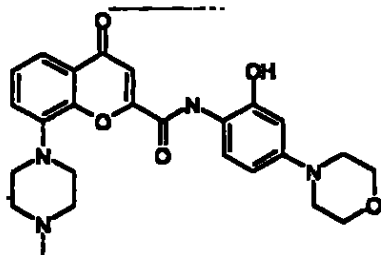


8-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(6-morfolin-4-il-benzooxazol-2-il)-cromen-4-ona

El Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) (0.532 g, 1.85 mmol) se colocó en un balón de 3 bocas de 25 mL en nitrógeno y se trató con PPA (6 g). Luego la mezcla se trató con el intermediario preparado 4-amino-3-hidroxifenilmorfolina (0.43 g de ~85% pureza, ~2 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite a 205 °C durante 3 horas para producir un líquido oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 10 mL de agua para producir una solución oscura. La solución se neutralizó lentamente con hidróxido de sodio acuoso 1N a pH ~7 a un sólido formado. El sólido fue recolectado, lavado varias veces con agua, fue secado al aire, y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 0.65 g de un sólido negro. La TLC (10% MeOH en CHCl₃ sobre SiO₂) mostró dos componentes mayores a R_f~0.5 y varios componentes menores de R_f menor. El sólido fue triturado con bicarbonato de sodio acuoso saturado a temperatura ambiente. Este fue filtrado varias veces con agua y secado con aire para producir 0.65 g de un sólido gris oscuro. La TLC mostró los mismos componentes vistos anteriormente. El análisis espectral de masas mostró m/e = 447 por ión Cl positivo y m/e = 446 por ión Cl negativo. El sólido se disolvió en 2% de metanol en cloroformo y fue cromatografiado en una columna de sílica gel Megabond Elute (10 g de SiO₂) usando 2% de metanol en cloroformo. El componente ligeramente más rápido R_f amarillo se concentró para producir 0.0188 g de un sólido amarillo. El análisis espectral de masas mostró m/e = 447 como el pico base por ión Cl positivo. El sólido fue recristalizado en metanol para producir 0.0178 g de un sólido amarillo con un punto de fusión de 158.1-158.8 °C. Los análisis de NMR (CDCl₃) de protón y espectral de

masas CI fueron consistentes para el producto deseado ($m/z = 447$ pico base por ión CI positivo y $m/z = 446$ pico base por ión CI negativo).

Ejemplo 22

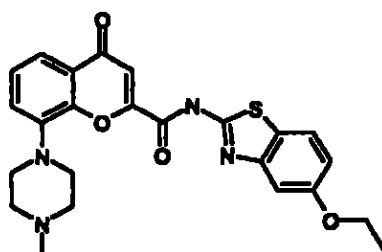


(2-hidroxi-4-morfolin- 4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

El Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) (0.378 g, 1.16 mmol) se colocó en un balón de 3 bocas de 100 mL en nitrógeno y se disolvieron 20 mL de DMF. La solución se trató con trietilamina (0.49 mL, 3.5 mmol) seguido de HOBT hidrato (0.36g, 2.3 mmol), seguido de TBTU (0.74 g, 2.3 mmol) y luego seguido de DMAP (0.020 g). La mezcla se agitó por 10 minutos y luego se trató con 4-amino-3-hidroxifenilmorfolina (Ejemplo de Referencia 21) (0.228 g, 1.17 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos y luego se trató con trietilamina (0.17 mL, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas y luego se adicionó a una solución de 50 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 50 mL de agua. La mezcla se extrajo 4 veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para producir 0.834 gramos de un aceite púrpura. El aceite se disolvió en 2 por ciento de metanol en cloroformo y se colocó en una columna de silica gel (5.5 c, diámetro por 10.5 cm de longitud) y eluida con 2 por ciento de metanol en cloroformo seguido por 5 por ciento de metanol en cloroformo. La fracción amarilla fue concentrada para producir 0.2031

gramos de un sólido naranja-amarillo. El sólido se disolvió en metanol, se filtró a través de un embudo de vidrio de medio aglomerado, y se concentró en unos pocos ml de volumen al sólido formado. El sólido fue filtrado, lavado con metanol y secado para producir 0.1613 gramso de un sólido quemado con PF de 248.4-249.6°C. Los análisis de COSY de protón y espectral de masas CI fueron consistentes para el producto deseado ($m/z = 465$ por ión CI positivo y $m/z = 463$ por ión CI negativo).

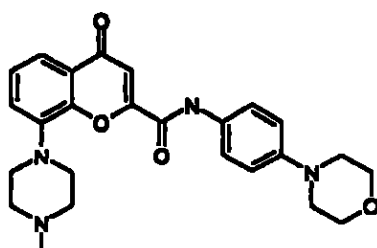
Ejemplo 23



(5-etoxi-benzotriazol-2-il)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 5-etoxi-benzotriazol-2-ilamina (SALOR) disponible comercialmente como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (55 mg = 39%), LCMS - $m/z = 465.3$

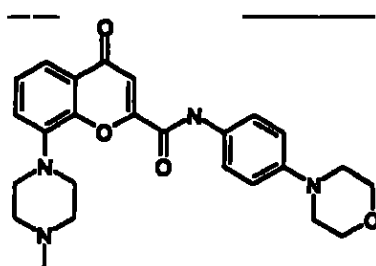
Ejemplo 24



(4-bromo-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de Referencia 1) y 4-bromo-fenilamina disponible comercialmente (Aldrich) como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (1.0 g = 75%), LCMS - m/z = 442.4

Ejemplo 25

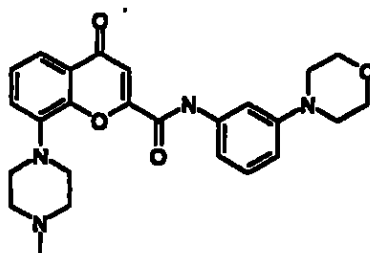


(4-morfolin-4-il-fenil)amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

La (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 1) (0.1046 g, 0.2332 mmol) se colocó en un balón de fondo redondo de boca simple de 10 mL en nitrógeno. El sólido se disolvió en 2.8 mL de DMF anhidro. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente y se trató con una porción de hidruro de sodio (0.011 g, de 95%, 0.44 mmol). La mezcla evolucionó gas y se volvió una solución roja. Esta se agitó en nitrógeno durante 20 minutos y luego se trató con yodometano (0.015 mL, 0.033 g, 0.233 mmol). La mezcla se selló y agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

La mezcla de reacción se concentró para remover la mayoría del DMF (baño de 35°C @ 0.5mm) para producir un semisólido oscuro. Este se trató con unas pocas gotas de agua seguido de 10 mL de acetato de etilo. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir 0.0564 mg de un vidrio amarillo. El vidrio fue triturado con éter de dietilo, filtrado y secado a alto vacío para producir 0.0302 g de un sólido con PF de 245.0-246.8 °C. Los análisis de NMR de protón y espectral de masas CI fueron consistentes para el producto deseado ($m/z = 463$ por ión Cl positivo).

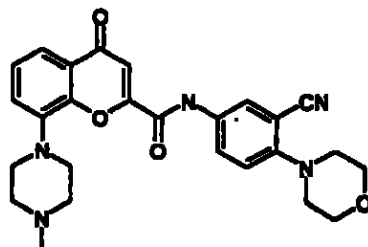
Ejemplo 26



(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 3-morfolin-4-il-fenilamina (ejemplo de Referencia 18), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (120 mg = 86%), LCMS - $m/z = 449.5$

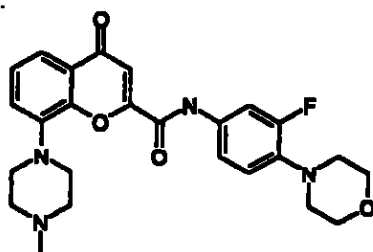
Ejemplo 27



(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 5-amino-2-morfolin-4-il-benzonitrilo (Ejemplo de Referencia 15), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (120 mg = 82%), LCMS - m/z = 474.5

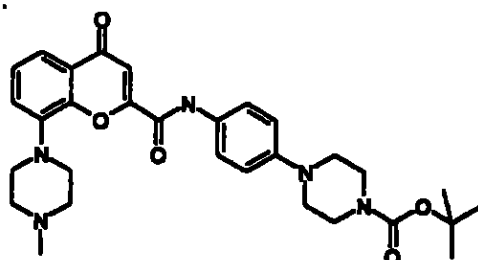
Ejemplo 28



(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 16), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (120 mg = 83%), LCMS - m/z = 467.6

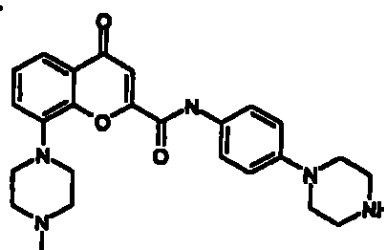
Ejemplo 29



tert-butil éster del ácido 4-[4-({1-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y *tert*-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo de Referencia 17), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo. (260 mg = 53%), LCMS - m/z = 548.6

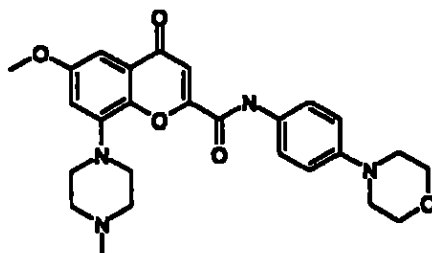
Ejemplo 30



(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

El *tert*-butil éster del ácido 4-[4-({1-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 29) (160 mg, 0.3 mmol) se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se burbujeó gas de HCl lentamente por 2 minutos. Un sólido empezó a precipitarse. Se adicionó metanol (3-4 mL) para disolver este sólido y se burbujeó gas de HCl por otros 2 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con éter y se secó al vacío para producir un sólido quemado (100 mg = 76%), LCMS - m/z = 448.6

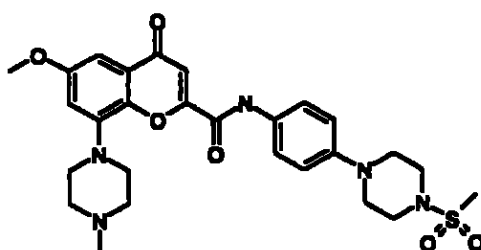
Ejemplo 31



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico :

El Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) (3.0 g, 8.5 mmol), TBTU (5.5 g, 17 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2.6 g, 17 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.05g, catalítico) y 4-morfolin-4-il-anilina (1.66 g, 9.3 mmol) comercialmente disponible, se disolvieron en dimetilformamida (100 mL). Se adicionó trietilamina (3.5 mL, 25 mmol) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo se dividió entre cloroformo (400 mL) y solución de bicarbonato de sodio saturado (50 mL). La capa orgánica fue separada, secada (Na_2SO_4), filtrada al vacío y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluida con 2-5% de metanol en cloroformo y luego tritutado con éter para producir un polvo amarillo (1.6 g, 39%) LCMS – m/z = 479.5 pf = 234-236°C.

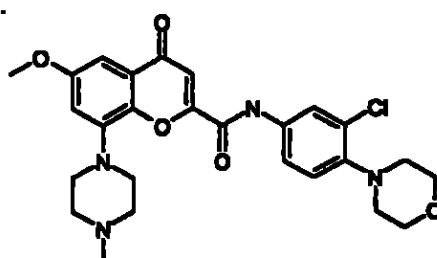
Ejemplo 32



[4(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamina (Ejemplo de Referencia 12), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. GC/MS (EI, M+) m/z = 556

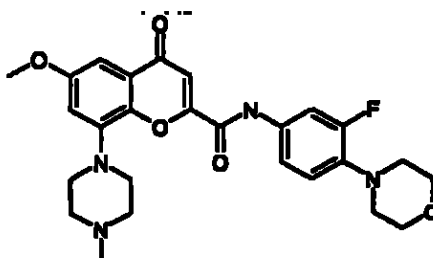
Ejemplo 33



(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamina comercialmente disponible (Maybridge), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (45 mg = 31%)
LCMS - m/z = 513.5

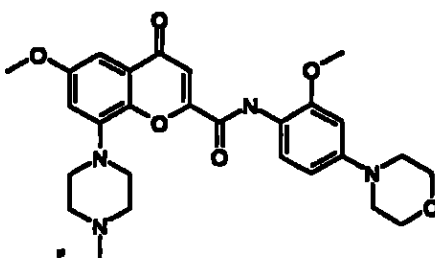
Ejemplo 34



(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 16), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (55 mg = 61%)
LCMS - m/z = 497.5

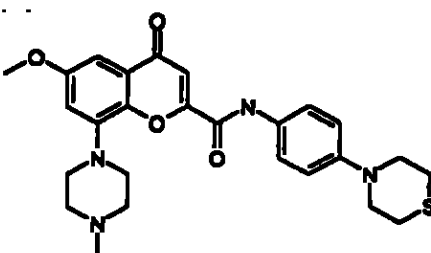
Ejemplo 35



(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina (SALOR) comercialmente disponible, como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (55 mg = 38%)
LCMS - m/z = 510.5

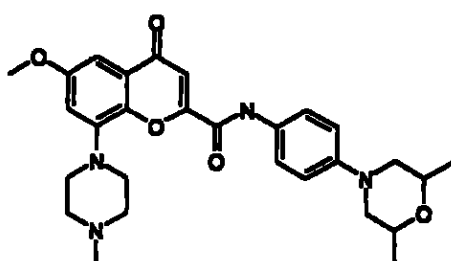
Ejemplo 36



(4-tiomorfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 4-tiomorfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 13), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (99 mg = 71 %) LCMS - m/z = 495.5

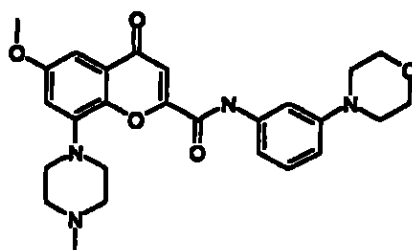
Ejemplo 37



[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenilamina disponible comercialmente (Maybridge), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (70 mg = 49 %) LCMS - m/z = 507.5

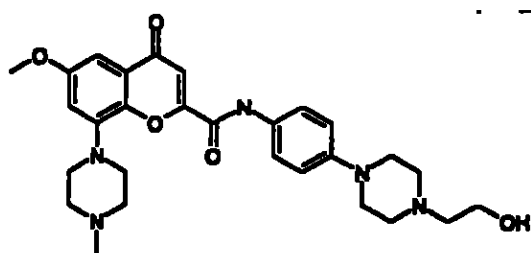
Ejemplo 38



(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 3-morfolin-4-il)-fenilamina (Ejemplo de Referencia 18), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (80 mg = 60 %) LCMS - m/z = 479.5

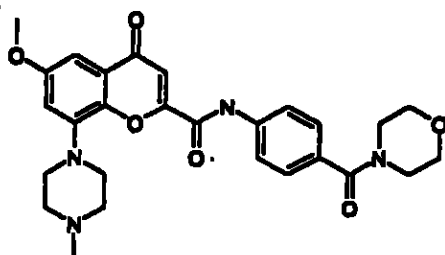
Ejemplo 39



{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanol (Ejemplo de Referencia 19), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (80 mg = 60 %), p_f = 211.5-212.2 (dec.), MS-pico base a m/z = 492 por ión positivo y m/z = 490 por ión Cl negativo.

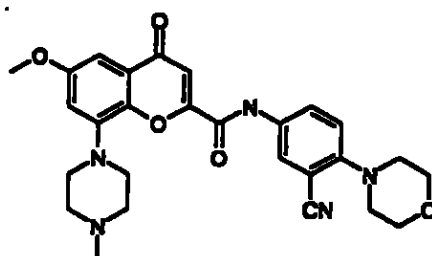
Ejemplo 40



[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 1-(4-amino-fenil)-1-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo de Referencia 14), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (170 mg = 80 %), LCMS – m/z = 507.5

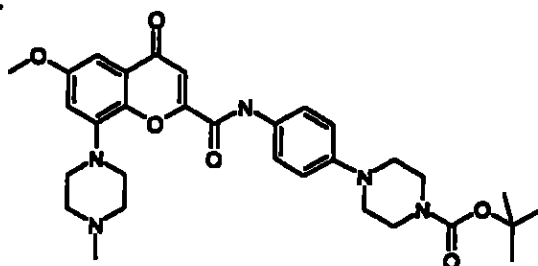
Ejemplo 41



(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) y 5-amino-2-morfolin-4-il-benzonitrilo (Ejemplo de Referencia 15), como se preparó en el Ejemplo 12, produciendo un sólido amarillo (120 mg = 57 %), LCMS – m/z = 504.5

Ejemplo 42



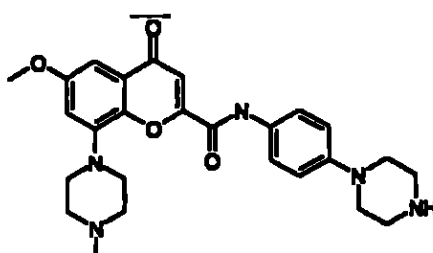
tert-butil éster del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

El Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2) (1.04 g, 2.93 mmol) se colocó en un balón de 3 bocas en nitrógeno y se disolvió en 50 ml de DMF. La solución se trató con trietilamina (1.22 mL, 8.79 mmol) seguido de HOBT hidrato (0.90 g, 5.9 mmol) seguido de TBTU (1.88 g, 5.9 mmol) y luego seguido de DMAP (0.056 mg, 0.46 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se trató con *tert*-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo de Referencia 17) (0.81 g, 2.9 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos y luego se trató con trietilamina (0.41 mL, 2.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentró (1 presión 1 mm Hg, baño de 45 C) para producir un líquido quemado. El concentrado se trató con 80 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo, formando un sólido amarillo suspendido en la capa orgánica. El sólido fue filtrado, lavado con éter de dietilo, lavado con agua, y secado al vacío (presión de 0.1 mm Hg @ 25C) para producir 0.36 gramos de un sólido amarillo, P.F. = 232.3-232.8 C.

Los análisis de NMR de protón y el análisis espectral de masas CI fueron consistentes para el producto deseado (m/e = 578 por ión Cl positivo y m/e = 576 por ión Cl negativo).

La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir 1.35 gramos de un semisólido quemado. Este fue triturado con éter de dietilo y se dejó que permaneciera a temperatura ambiente mientras se formaba un sólido. El sólido fue filtrado, lavado con éter de dietilo y secado al vacío a temperatura ambiente para producir 0.4186 gms de un sólido amarillo. El análisis espectral de masas CI fue consistente para el producto deseado ($M/Z = 578$ por ión CI positivo y $M/Z = 576$ por ión CI negativo).

Ejemplo 43



(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

El *tert*-butil éster ácido 4-[4-([1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil]-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 42) (0.972 gramos, 1.37 mmol) se colocó en un balón redondo de 50 ml bajo nitrógeno y se disolvió en 15 ml de cloruro de metileno. La solución se trató con 15 ml de ácido trifluoroacético (195 mmol) para producir una solución oscura que se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Esta se concentró para dar una espuma café. La espuma se trató con 30 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se agitó a temperatura ambiente mientras se formaba un sólido amarillo. El sólido se filtró, se lavó varias

veces con agua, se secó con aire y se secó a alto vacío (presión de 0.1 mm Hg) para dar 0.493 gramos de un sólido amarillo, PF = 203.6-204.7 C.

La RMN de protón y el análisis espectral de masas CI fueron consistentes para el producto deseado (m/z = 478 por ión CI positivo y m/z = 476 por ión CI negativo).

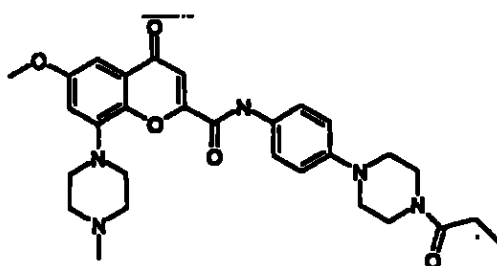
Ejemplos 44-54

Los siguientes ejemplos se prepararon en paralelo mediante acilación de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) en un sintetizador Quest Argonauta.

La cadena del lado de la piperazina se derivó en formación en paralelo usando once reactivos aciladores y sulfonadores diferentes, disponibles comercialmente. Las resinas usadas fueron resinas de amina poliestireno Argonaut Tech. Cada 5 ml el tubo Quest fue cargado con 0.010 gramos (0.021 mmol) de la piperazina N-H de partida y 3 ml de cloruro de metileno seguido de 4 equivalente (0.08 mmol) de resina PS-DIEA (resina de PS diisopropilbencilamina) para purificar el HCl. Luego cada tubo fue tratado con cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo o isocianato (2 equivalentes cada uno) seguido de un poco más de cloruro de metileno. Los tubos fueron sellados a nitrógeno, y agitados por 3 horas a temperatura ambiente. Las mezclas fueron luego abiertas y se trataron con aproximadamente 4 equivalentes (0.08 mmol) de resina PS-trisamina (resina de PS de amina primaria) para purificar cualquier exceso del agente de acilación o sulfonación. Las mezclas fueron selladas y agitadas durante 1.5 horas y

luego filtradas directamente en viales y concentradas para producir los productos. Los productos se caracterizaron mediante análisis espectral de masas HPLC y se encontró que tenían pureza mayor del 90% por HPLC. Los compuestos fueron sometidos al ensayo de ligamiento de 5-HT_{1b} para la determinación de las afinidades y selectividades ligamiento del receptor 5-HT.

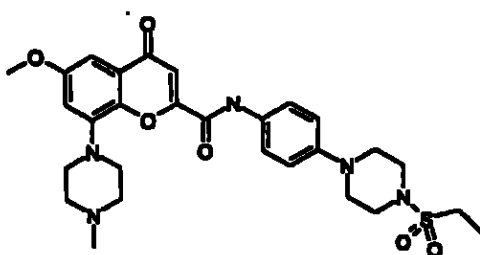
Ejemplo 44



[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (4-piperazin-1-il-fenil)-amida (Ejemplo 43) y cloruro de propionilo comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a $m/z = 534$ por ión Cl positivo.

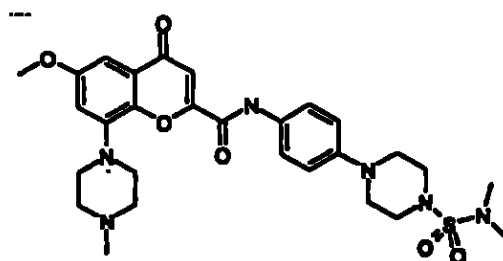
Ejemplo 45



[4-(4-etanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico MS – pico base a $m/z = 570$ por ión Cl positivo.

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y cloruro de etanosulfoilo comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente.

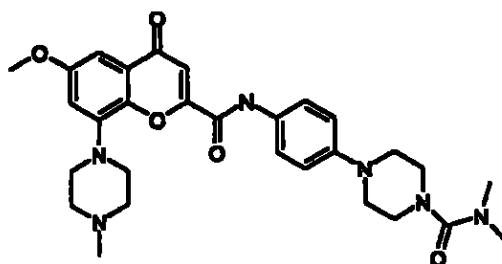
Ejemplo 46



[4-(4-dimetil sulfamoil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y cloruro de dimetilsulfamoilo comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a $m/z = 585$ por ión Cl positivo.

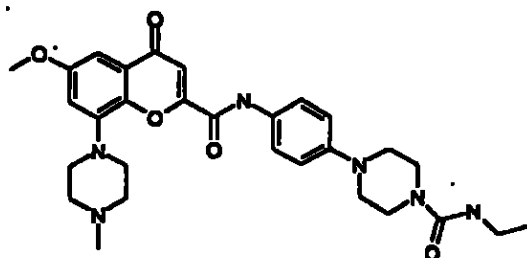
Ejemplo 47



dimetilamida del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil)-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

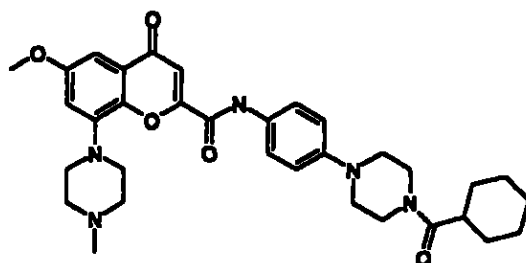
Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y cloruro de dimetilcarbamoilo comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a $m/z = 549$ por ión Cl positivo.

Ejemplo 48



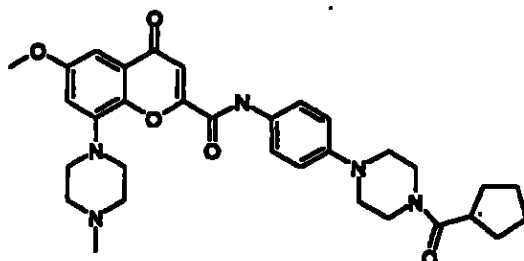
etilamida del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil)-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y etil isocianato comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a $m/z = 549$ por ión Cl positivo.

Ejemplo 49

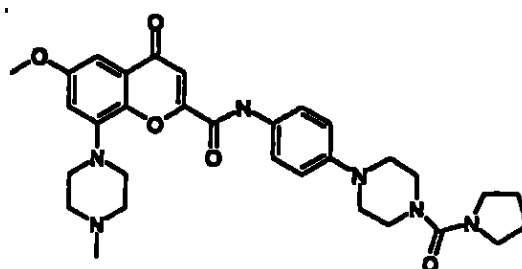
ciclohexilamida del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y ciclohexil isocianato comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a $m/z = 603$ por ión Cl positivo.

Ejemplo 50

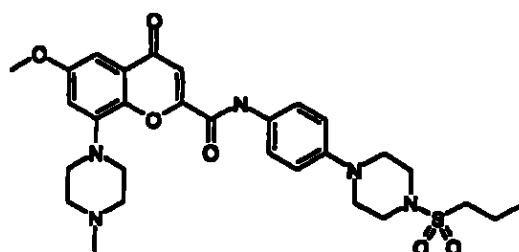
ciclopentilamida del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y cloruro de ciclopentanocarbonilo comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a $m/z = 574$ por ión Cl positivo.

Ejemplo 51

{4-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y cloruro 1-pirrolidinocarbonilo comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a $m/z = 575$ por ión Cl positivo.

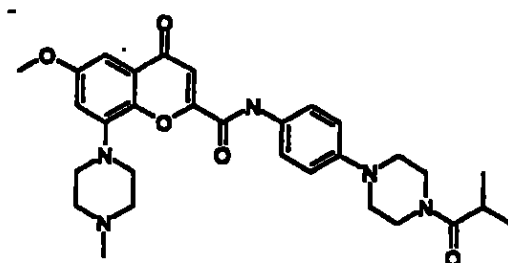
Ejemplo 52

{4-[4-(propan-2-sulfonyl)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y cloruro de isopropilsulfonil comercialmente disponible (Aldrich)

mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a m/z = 584 por ión Cl positivo.

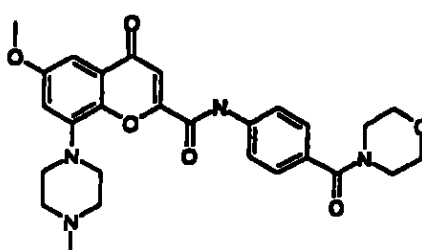
Ejemplo 53



{4-[4-(2-metil-propanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó de l(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y cloruro de isobutirilo comercialmente disponible (Aldrich) mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a m/z = 548 por ión Cl positivo.

Ejemplo 54

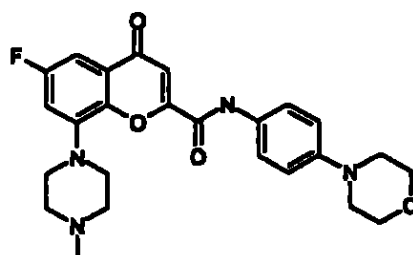


{4-[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) y cloruro de morfolin-4-carbonilo comercialmente disponible (Aldrich)

mediante la síntesis paralela descrita anteriormente. MS – pico base a m/z = 591 por ión Cl positivo.

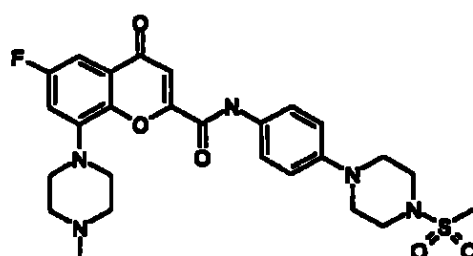
Ejemplo 55



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 3) y 4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de referencia 20), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 467

Ejemplo 56

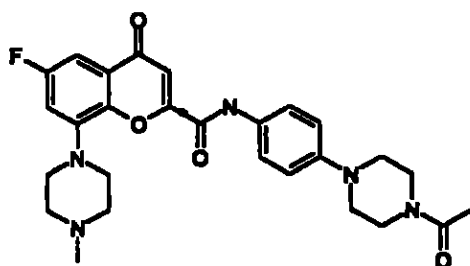


[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 3) y 4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamina (Ejemplo de referencia 12), como

se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 544

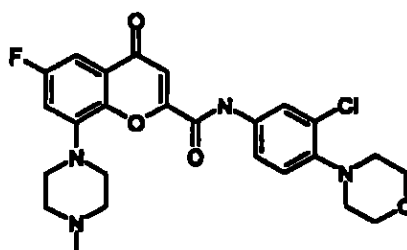
Ejemplo 57



[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 3) y 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (Ejemplo de referencia 11), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 508

Ejemplo 58

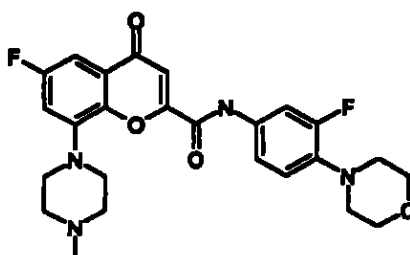


(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

El Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (ejemplo de referencia 3) (150 mg, 0.43 mmol), 1-

hidroxibenzotriazol (140 mg, 0.9 mmol), O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-pentametilén-uronio tetrafluoroborato (290 mg, 0.9 mmol), 4-dimetilamino(piridina (10 mg, catalítico), trietilamina (0.2 mL, 1.5 mmol), y 3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamina disponible comercialmente (Maybridge) se disolvieron en dimetilformamida (2.5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. En la hora 17, se agregó agua (20 mL) y la mezcla resultante se agitó por 15-30 min. La mezcla fue filtrada al vacío y el residuo se lavó con agua y se secó al aire para dar un polvo amarillo (220 mg = rendimiento cuantitativo). LC/MS – m/z = 501.6

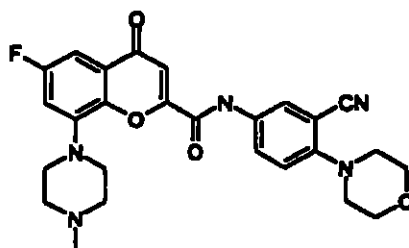
Ejemplo 59



(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 3) y 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 16), como se preparó en el Ejemplo 58, produciendo un sólido amarillo. (210 mg, 99%). LC/MS - m/z = 485.5

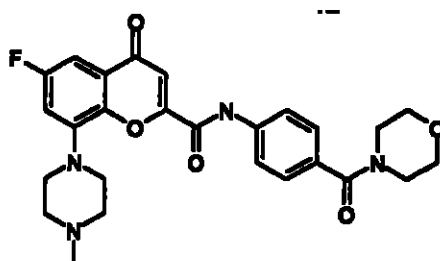
Ejemplo 60



(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 3) y 5-amino-2-morfolin-4-il-benzonitrilo (Ejemplo de Referencia 15), como se preparó en el Ejemplo 58, produciendo un sólido amarillo. (210 mg, 99%).
LC/MS - m/z = 492.5

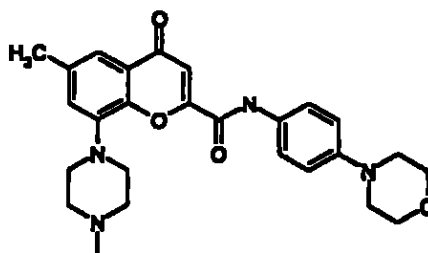
Ejemplo 61



[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 3) y 1-(4-amino-fenil)-1-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo de Referencia 14), como se preparó en el Ejemplo 58, produciendo un sólido amarillo. (220 mg = rendimiento cuantitativo) LC/MS - m/z = 495.5

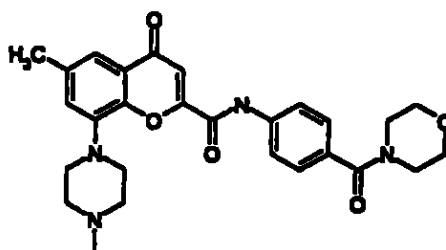
Ejemplo 62



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 4) y 4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 20), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. LC/MS - m/z = 463.6

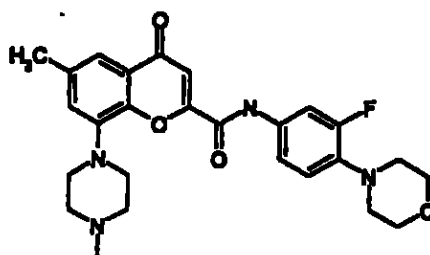
Ejemplo 63



[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 4) y 1-(4-amino-fenil)-1-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo de Referencia 14), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. LC/MS - m/z = 491.6

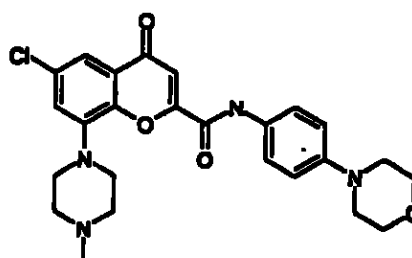
Ejempl 64



(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 4) y 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 16), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. LC/MS - m/z = 504.5

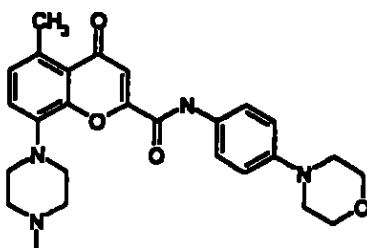
Ejemplo 65



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 5) y 4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 20), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo. LC/MS - m/z = 483.3

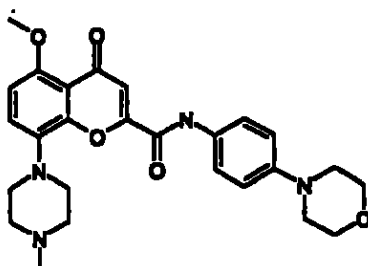
Ejemplo 66



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 6) y 4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 20), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo (116 mg = 84%) LC/MS - m/z = 463.5

Ejemplo 67

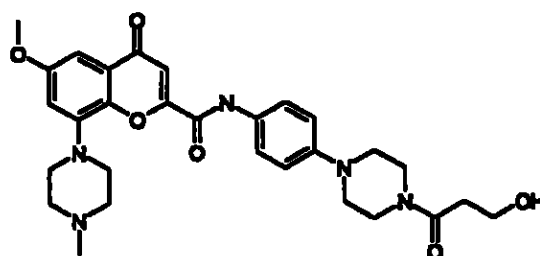


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 7) y 4-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 20), como se preparó en el Ejemplo 1, produciendo un sólido amarillo (149 mg = 50%) LC/MS - m/z = 479.4.

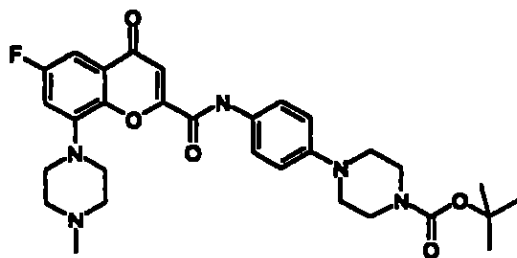
Los siguientes ejemplos adicionales incorporan piperazin-1-il-fenil amidas sustituidas en 4- de estructura similar a los Ejemplos 44-54.

Ejemplo 68



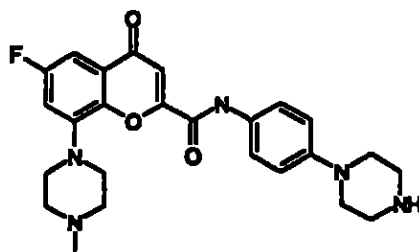
{4-[4(3-hidroxi-propanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

La (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) (1.5 gramos, 2.12 mmol) se colocó en un balón de 100 mL con 50 mL de CH₂Cl₂. Esta suspensión se trató con trietilamina (4 equivalentes, 1.2 mL, 8.5 mmol) y β-propionilacetona (0.2 mL, 3.2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y luego se calentó a 50°C durante 2 horas. Luego se agregaron 0.8 mL más de β-propionilacetona y la reacción se calentó por 4 horas más. Se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y luego se concentró (presión de 1 mm Hg). El concentrado se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el sólido resultante se recolectó mediante filtración al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica, eluyendo con 2% de metanol en cloroformo, luego se concentró (presión de 1 mm Hg). Luego se trituró con éter para dar un polvo amarillo que se secó a alto vacío durante 48 horas a 50°C (100 mg) LCMS-m/z 550, pf = 195-197 °C.

Ejemplo 69

tert-butil éster del ácido 4-[4-({1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

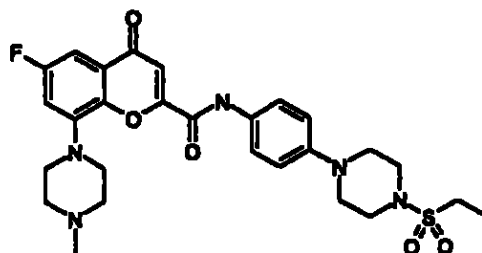
Este compuesto se preparó del Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 3) y *tert*-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo de Referencia 17), según el método del ejemplo 42 para producir (1.62 gramos, 64%) de un polvo amarillo LCMS - m/z = 556; pf = 219-220 °C.

Ejemplo 70

(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4-[4-({1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-yl]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Este compuesto se preparó del *tert*-butil éster del ácido 4-[4-({1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-yl]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico, como se preparó en el Ejemplo 69, usando el método del ejemplo 43, para producir un sólido amarillo LCMS - m/z = 466.

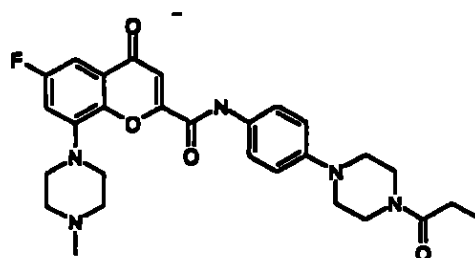
Ejemplo 71



[4-(4-*etanosulfonil*-piperazin-1-il)fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico

El difluoroacetato de (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4[4-([1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (el ácido libre que fue preparado como en el ejemplo 70) (4.0 gramos, 5.77 mmol) se colocó en un balón con 50 mL de CH₂Cl₂, y trietilamina (3.2 mL y 23 mmol) y se agregó cloruro de etilsulfonilo (0.6 mL, 6.35 mmol) por porciones (0.1 mL por vez) durante 15 minutos y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se concentró (presión de 1 mm Hg) y luego se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con CHCl₃. Las fracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con cloruro de sodio saturado, secadas (MgSO₄) y concentradas (presión de 1 mm Hg) para dar un sólido amarillo que se recristalizó de metanol para dar 1.33 gramos de producto. LCMS – *m/z* = 558, *pf* = 233-234 °C.

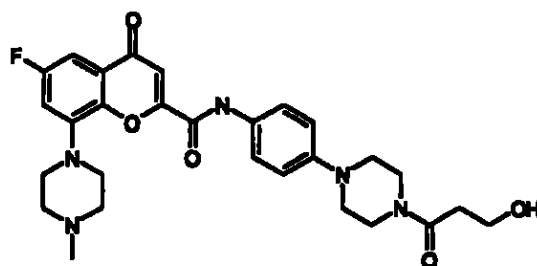
Ejemplo 72



[4-(4-propionil-piperazin-1-il)fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico

El difluoroacetato de (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 4[4-({1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico (el ácido libre que fue preparado como en el ejemplo 70) (0.69 gramos, 1,00 mmol) se colocó en un balón con 25 mL de CH₂Cl₂, y trietilamina (0.56 mL y 4 mmol) y se agregó cloruro de propionilo (0.95 mL, 1.1 mmol), y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silica eluyendo con 2% de metanol en cloroformo, luego se concentró (presión de 1 mm Hg). El residuo fue triturado con éter y luego se sometió a digestión con CHCl₃ y el CHCl₃ se concentró para dar un polvo amarillo que fue secado al vacío por 48 horas a 45 °C (260 mg). LCMS – m/z = 522.

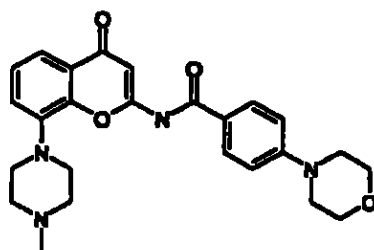
Ejemplo 73



{4[4-(3-hidroxi-propanoil)-piperazin-1-il]fenil}-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico

Este compuesto se preparó de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico y β-propionilacetona usando el método descrito en el Ejemplo 68 para producir un polvo amarillo LC/MS - m/z = 538, pf = 195-199 °C.

Ejemplo 74

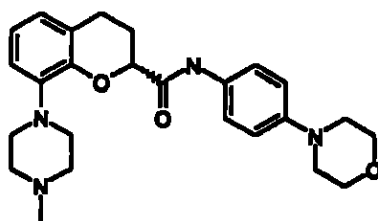


N-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-4-morfolin-4-il-benzamida.

El Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico, Ejemplo de Referencia 1 (227 mg, 0.69 mmol), trietilamina (2 equivalentes, 1.389 mmol, 0.193 mL) y difenilfosforil azida (0.69 mmol, 0.15 mL) se agitaron en tolueno (10 mL) a 65 °C por 30 minutos. Se dejó que la reacción se enfriara a 22 °C y luego se agregaron ácido 4-morfolinobenzoico (0.7 mmol, 145 mg), más trietilamina (0.051 mL, 0.7 mmol) y CH₃CN (5 mL), y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se concentró (presión de 1 mm Hg), el residuo fue dividido entre ácido metanosulfónico 1N y éter. La capa ácida fue luego basificada con K₂CO₃ sólido y el producto se extrajo en CHCl₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dejar un sólido amarillo que fue adicionalmente purificado con cromatografía de silica usando CHCl₃ al 4% CH₃OH en CHCl₃. La concentración de las fracciones que contenían producto dieron 13 mg de producto LC/MS – m/z = 449.

Enantiómeros de ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico (4-morfolin-4-il-fenil)-amida.

Ejemplo 75



racémico de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico

El Clorhidrato del racémico de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-2-carboxílico (Ejemplo 75a) (1.04 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (40 ml) y lo siguiente se adicionó en orden: HOBt (0.17 g, 1.14 mol), TBTU (0.37 g, 1.14 mmol), luego trietilamina (0.6 ml, 4.2 mmol). Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó 4-(4-morfolinil)anilina (Ejemplo de Referencia 20) (0.185 mg, 1.14 mmol) y se dejó la reacción en agitación durante la noche a temperatura ambiente.

La solución se concentró *in vacuo*, los remanentes se dividieron entre cloroformo/bicarbonato de sodio saturado, se extrajo (x3) con cloroformo, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo.

El producto crudo fue cromatografiado sobre un Waters Delta Prep 4000 usando 1 cartucho PrepaK (Porasil 37-55 μm, 125 Å), eluyendo con 2.5% metanol/cloroformo. El producto se recolectó para dar un aceite amarillo. Se agregó acetato de etilo al aceite. La solución se sometió a reflujo y luego se enfrió, el sólido amarillo se filtró para dar 55 mg (12% rendimiento) de ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico (4-morfolin-4-il-fenil)-amida racémico (pf 215-216 °C). El licor madre contenía 76 mg que se

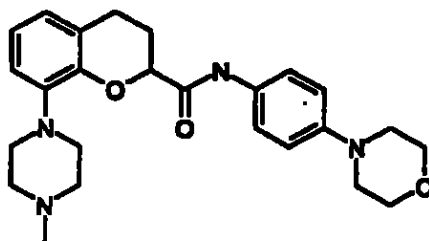
usaron en la separación quiral descrita a continuación. LC/MS (M+1) m/z = 437.

Ejemplo 75a

racémico de Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico

El etil 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato (Ejemplo de Referencia 1) (0.74 g, 2.3 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (50 mL) y se agregó 10% de paladio sobre carbon (80 mg). La mezcla se hidrogenó en un aparato Paar (50 psi) a 70°C por 3 horas. Luego, se contro con HCl y se añadió 10 % de paladio sobre carbon (100 mg) y la mezcla se sometió de nuevo hidrogenación (50 psi) a 70°C por 1 hora. Se dejó que la reacción se enfriara, el catalizador se filtró y la solución se concentró *in vacuo*. Se agregó repetidamente tolueno y la solución se concentró para dar el Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico racémico como una espuma que se usó sin purificación adicional en la reacción. LC/MS (M+1) m/z = 227.

Ejemplo 76



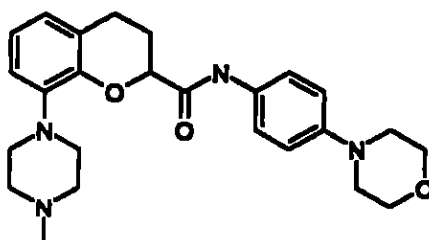
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (+)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico

172

Los enantiómeros del racémico de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 75) (0.52 g, 1.19 mmol) se separaron mediante una columna quiral (ChiralPak AD, 5 cm x 50 cm, 20 μ m). El isómero más rápido (+) (Ejemplo 76) se eluyó con 45% de isopropanol/hexano y el isómero más lento (-) se eluyó con 75% isopropanol/hexano.

El isómero más rápido (+) (Ejemplo 76) se obtuvo como un sólido blanco (250 mg, pf 206-207 °C, α_D + 92.66 en diclorometano). LC/MS (M+1) m/z = 437.

Ejemplo 77



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (-)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico

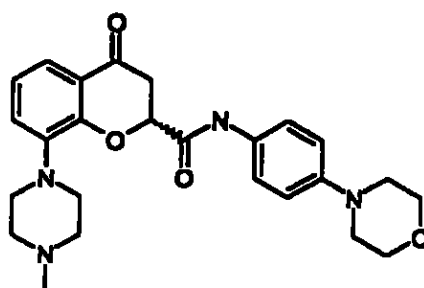
Los enantiómeros del racémico del (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 75) (0.52 g, 1.19 mmol) se separaron mediante el uso de una columna quiral (ChiralPak AD, 5 cm x 50 cm, 20 μ m). El isómero más rápido (+) (Ejemplo 76) se eluyó con 45% de isopropanol/hexano y el isómero más lento (-) se eluyó con 75% isopropanol/hexano.

175

El isómero más lento (-) (Ejemplo 77) se obtuvo como un sólido púrpura claro (260 mg, pf 205.5-207 °C, $\alpha_D + 91.08$ en diclorometano). LC/MS (M+1) $m/z = 437$.

Enantiómeros de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico.

Ejemplo 78



racémico de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico

El Clorhidrato del racémico de ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-2-cromen-carboxílico (Ejemplo 78a) (1.04 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (40 ml) y lo siguiente se adicionó en orden: HOBt (0.17 g, 1.14 mol), TBTU (0.37 g, 1.14 mmol), luego trietilamina (0.6 ml, 4.2 mmol). Después de agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó 4-(4-morfolinil)anilina (Ejemplo de Referencia 20) (0.185 mg, 1.14 mmol) y se dejó la reacción en agitación durante la noche a temperatura ambiente.

La solución se concentró *in vacuo*, los remanentes se dividieron entre cloroformo/bicarbonato de sodio saturado, se extrajo (x3) con cloroformo, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo.

El producto crudo fue cromatografiado sobre un Waters Delta Prep 4000 usando 1 cartucho PrepaK (Porasil 37-55 μm , 125 Å), eluyendo con 2.5% metanol/cloroformo. El producto se recolectó para dar un aceite amarillo. Se agregó acetato de etilo al aceite. La solución se sometió a reflujo y luego se enfrió, el sólido amarillo se filtró para dar 55 mg (12% rendimiento) de ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico (4-morfolin-4-il-fenil)-amida racémico (pf 215-216 °C). El licor madre contenía 76 mg que se usaron en la separación quiral descrita a continuación. LC/MS (M+1) m/z = 451.

Ejemplo 78a

Clorhidrato del racémico de ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico

El etil 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxilato (Ejemplo 78b) (0.33 g, 1.04 mmol) se disolvió en HCl 6M (20 mL) y se calentó a 100 °C por 1.5 h. Se dejó que la reacción se enfriara. La solución se concentró *in vacuo* y se agregó tolueno anhidro (x3) y la solución se concentró de nuevo *in vacuo* para dar el Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico racémico como una espuma amarilla (0.44 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación adicional en la reacción. LC/MS (M+1) m/z = 291.

Ejemplo 78b

racémico-etil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxilato.

El racémico-etil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-hidroxi-cromen-2-carboxilato (Ejemplo 78c) (0.43 g, 1.3 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (35 ml) y se añadió dióxido de magnesio (1.2 g, 13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La reacción se filtró a través de tierra diatomácea y el solvente se removió *in vacuo* para dar el racémico-etil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxilato como un sólido blanco (0.37g, 86% rendimiento) que se usó así en la siguiente reacción. GC/MS (EI, M+) m/z = 318.

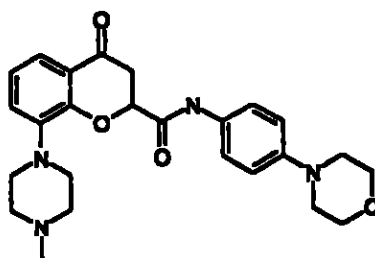
Ejemplo 78c

racémico-etil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-hidroxi-cromen-2-carboxilato.

El etil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato (Ejemplo de Referencia 1) (0.48 g, 1.5 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (50 ml) y se añadió 10% de paladio sobre carbono (100 mg). La mezcla se hidrogenó en un aparato Paar (50 psi) a 70°C por 3 horas.

Se dejó enfriar la reacción, el catalizador se filtró y la solución se concentró *in vacuo*. Se agregó acetato de etilo / bicarbonato de sodio saturado a los remanentes y la mezcla se extrajo (x3) con acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se sacó para dar el racémico-etil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-hidroxi-cromen-2-carboxilato (0.43g, 90% rendimiento) como un aceite amarillo. GC/MS (EI, M+) m/z = 320.

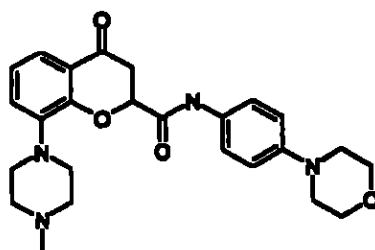
Ejemplo 79



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico (isómero de corrida más rápida)

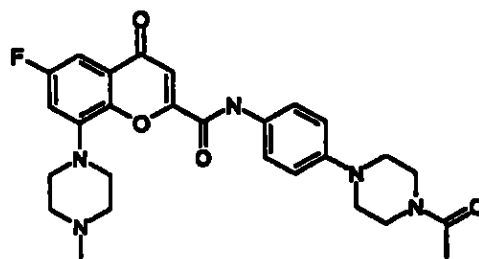
Los enantiómeros de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido racémico-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 78) (100 mg, 0.22 mmol) fueron separados mediante una columna quiral (ChiralPak AD, 5 cm x 50 cm, 20 μ m). Los isómeros se eluyeron con un gradiente de 35-55% de isopropanol/hexano. El isómero más rápido se obtuvo como un sólido amarillo claro (40 mg, pf 216 °C dec.) LC/MS (M+1) = 451.

Ejemplo 80



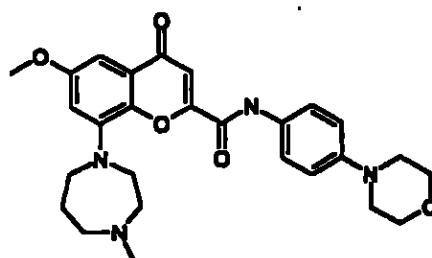
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico (isómero de corrida más lenta).

Los enantiómeros de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido racémico 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico (100 mg, 0.22 mmol) fueron separados mediante el empleo de una columna quiral (ChiralPak AD, 5 cm X 50 cm, 20 μ). Los isómeros fueron diluidos con un gradiente de 35-55% de isopropanol/hexano. El isómero más lento se obtuvo como un sólido color hueso (32 mg, pf 215 °C dec.) LC/MS (M+1) = 451.

Ejemplo 81

etilamida del ácido 4-[4-({1-[6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico:

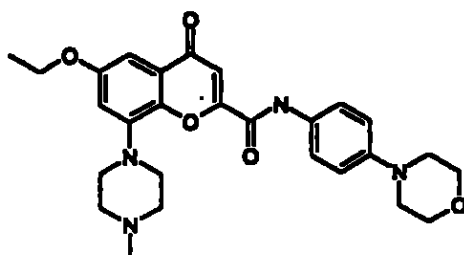
La (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 71) (150 mg, 0.216 mmol) se colocó en un balón de 50 mL con 10 mL de CH₂Cl₂. Esta suspensión se trató con trietilamina (0.1 mL, 0.67 mmol) y etilisocianato (0.21 mL, 18.7 mg, 0.26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró (presión de 1 mm Hg) y el concentrado se purificó mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 1% de metanol en cloroformo, luego se concentró (presión de 1 mm Hg). Luego se trituró con éter para producir un polvo amarillo que fue secado a alto vacío por 48 horas a 50°C (79 mg) LCMS – AP+537.4, pf = 236-238°C.

Ejemplo 82

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico:

En un balón de fondo redondo de 100 mL equipado con una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se adicionan 327 mg (0.89 mmol, 1.0 equiv.) de sal de Clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 23). Este material se disuelve en 20 mL de DMF y luego se agregan 189 mg (1.06 mmol, 1.2 equiv.) de 4-morfolinoanilina. A la solución agitada se le adiciona rápidamente y simultáneamente 568 mg (1.77 mmol, 2.0 equiv.) de TBTU y 329 mg (1.77 mmol, 2.0 equiv.) de HOBT. En este punto se agregan 457 mg, 577 μ L (25.2 mmol, 4.0 equiv.) mediante una jeringa, durante 5 minutos. La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, luego es concentrada en un evaporador rotatorio a alto vacío con el fin de remover el DMF. El residuo es triturado con metanol y los sólidos crudos son recuperados por filtración. Estos residuos son luego purificados mediante cromatografía flash usando un gradiente de 5-10% de metanol en cloruro de metileno como eluyente. El material eluido, que se obtiene por cromatografía, es concentrado, secado a alto vacío, suspendido en cloruro de metileno, secado sobre K_2CO_3 , concentrado y luego cristalizado de metanol para dar la base libre del producto puro como 345 mg de un sólido amarillo. Espec. Mas.: calc. para $[C_{27}H_{32}FN_4O_5+H]^+$ Teor. M/z = 393; Obs. = 393

Ejemplo 83



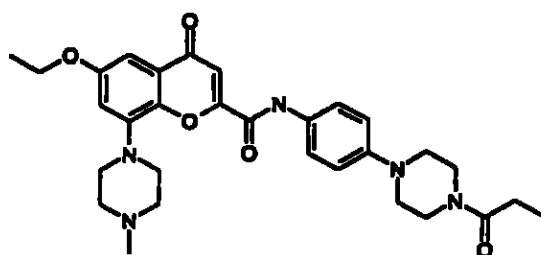
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico:

En un balón equipado con una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocan 133 mg (.748 mmol, 1.1 equiv.) de 4-morfolinoanilina, que luego se disuelve en 20 mL de cloruro de metileno. Luego a esta mezcla se le adicionan 290 mg, 367 μ L (2.24 mmol, 3.3 equiv.) de etildisopropil amina, seguido de la adición de una solución de 250 mg (0.68 mmol, 1.0 equiv.) de cloruro de 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carbonilo (Ejemplo de Referencia 23) que se ha disuelto en 10 ml de cloruro de metileno. La reacción se deja en agitación durante 4 horas, después de lo cual no se ve formación adicional de producto mediante LC/MS. La reacción cruda fue concentrada en un evaporador rotatorio, luego triturada con 10 mL de metanol. Los sólidos crudos fueron recolectados mediante filtración, luego sometidos a cromatografía flash usando un gradiente de 2 a 20% de metanol en cloruro de metileno.

La recristalización de metileno de cloruro y hexanos produjo 55 mg (16%) del producto puro como un sólido amarillo.

Espec. Mas.: calc. para $[C_{27}H_{32}FN_4O_5+H]^+$ Teor. M/z = 493; Obs. = 493

Ejemplo 84

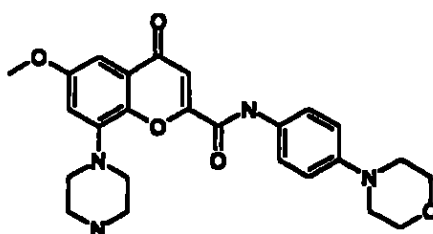


[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del acido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico:

Este compuesto se preparó de 250 mg (0.68 mmol, 1.0 equiv.) de cloruro de ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carbonilo (Ejemplo de Referencia 23) y 175 mg (0.748 mmol, 1.1 equiv.) de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona mediante un procedimiento análogo al usado para preparar el derivado de 4-morfolino anilina, para producir 45 mg (12%) del producto deseado como un sólido amarillo.

Espec. Mas.: calc. para $[C_{30}H_{37}N_5O_5+H]^+$ Teor. M/z = 548; Obs. = 548

Ejemplo 85



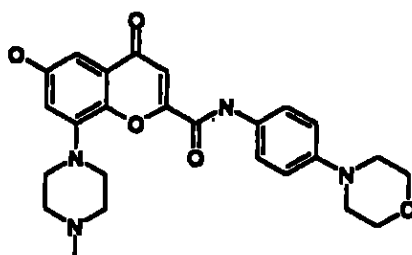
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-4-oxo-8-piperazin-1-il-4H-cromen-2-carboxílico:

En un balón de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocan 50 mg (.115 mmol, 1.0 equiv.) de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 31) y 10 mL de 1,2-dicloroetano. A esta solución luego se le adiciona por medio de una jeringa 49 mg, 37 μ L (0.345 mmol, 3.0 equiv.) de 1-cloroetil cloroformato. Se forma un precipitado indicando la formación de un intermediario. La reacción es calentada a reflujo por 3 días, con lo cual un análisis de una alícuota por LC/MS, indica que solo una traza de producto se ha formado. A este tiempo se le agregaron 52 mg (0.345 mmol, 3.0 equiv.) de yoduro de sodio a la reacción de reflujo. Los análisis LC/MS luego mostraron progresivamente la formación de producto des-metilado durante 5 días adicionales. Luego la

reacción es enfriada, concentrada en un evaporador rotatorio, luego secada sobre K_2CO_3 , como una suspensión en cloruro de metileno que contiene metanol; los sólidos se remueven mediante filtración, seguida de cromatografía flash de la solución, usando un gradiente de 5 a 20% de metanol en cloruro de metileno, produce 34 mg (64%) del producto puro como un sólido rojizo.

Espec. Mas.: calc. para $[C_{25}H_{28}N_4O_5+H]^+$ Teor. $M/z = 465$; Obs. = 465.

Ejemplo 86

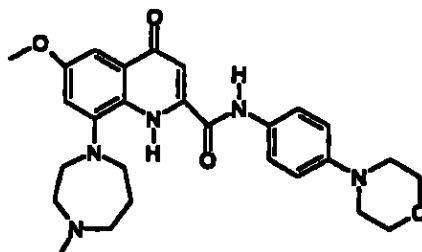


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-hidroxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico:

En un balón de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocan 50 mg (.115 mmol, 1.0 equiv.) de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 31) y 20 mL de cloruro de metileno. A esta solución se le adiciona 1 mL de una solución 1N de tribromuro de boro en cloruro de metileno. La reacción es agitada a temperatura ambiente por 2.5 días, tiempo al cual está completa por LC/MS. La reacción es concentrada en un evaporador rotatorio, luego se agrega metanol. El metanol es concentrado y re-agregado 5 veces, hasta que el BBr_3 es removido como HBr y trimetil borato. El residuo de sal de bromhidrato que se obtiene es >85% del producto puro por LC/MS.

Espec. Mas.: calc. para $[C_{25}H_{29}N_4O_5+H]^+$ Teor. M/z = 465; Obs. = 465.

Ejemplo 87 (Método 1)



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico:

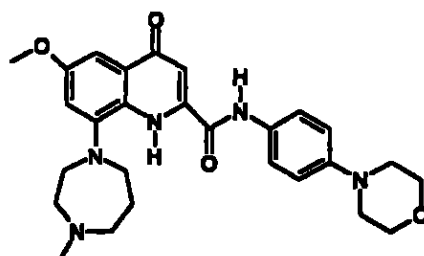
A una solución de ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (2.10 mmol) (Ejemplo de Referencia 25b) y diisopropiletil amina (1.4 mL, 8.6 mmol) en 34 mL de dimetilformamida se le adicionó TBTU (1.40g, 4.36 mmol) y HOBt (0.588g, 4.35 mmol) seguido de la adición de 4-morfolinoanilina (0.463 g, 2.60 mmol). La solución café oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente a nitrógeno durante 19 horas. La reacción fue concentrada in vacuo y el producto crudo resultante se extrajo en cloruro de metileno/metanol. La filtración de la mezcla resultante produjo algún producto como un sólido amarillo. Los filtrados fueron concentrados y divididos entre cloruro de metileno y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío para producir el producto deseado como un sólido amarillo (0.714 g, 69%).

1NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 9.97 (bs, 1 H, NH), 7.67 (d, 2 H, $J_o = 8.8$ Hz, ArH_2 & H_6), 7.47 (bs, 1 H, ArH_5), 7.00 (s, 1H, $C=CH$), 6.99 (d, 2 H, $J_o = 8.8$ Hz, ArH_3 & H_5), 6.71 (bs, 1 H, ArH_7), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, OCH_2CH_2N), 3.70 (bs, 2 H, $ArNCH_2CH_2CH_2NCH_3$), 3.55 (bs, 2 H,



ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.09 (t, 4H, J = 4.6 Hz, OCH₂CH₂N), 2.95 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.73 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.36 (s, 3 H, N(CH₃), 2.07 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃): Espec. Masa: cal. para [C₂₇H₃₃N₅O₄+H]⁺ Teori. M/z = 492; Obs. = 492.

Ejemplo 87 (Método 2)



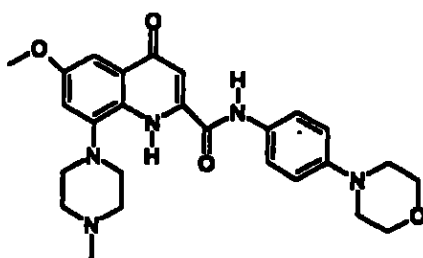
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico:

Una solución de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 27d) (0.989 g, 1.59 mmol) en 20 mL de metanol se vertió en 300 mL de ácido clorhídrico 0.05 N. La solución amarilla oscura limpia se volvió turbia en 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego el pH se ajustó a 7 con hidróxido de sodio al 10%. El precipitado amarillo resultante se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto deseado como un sólido amarillo (0.629 g, 80%).

¹NMR (300 MHz, DMSO, d₆) δ 9.97 (bs, 1 H, C(O)NH), 7.67 (d, 2 H, J_o = 8.8 Hz, ArH₂ & H₆), 7.47 (bs, 1 H, ArH₅), 7.00 (s, 1H, C=CH), 6.99 (d, 2 H, J_o = 8.8 Hz, ArH₃ & H₅), 6.71 (bs, 1 H, ArH₇), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (t, 4H, J = 4.6 Hz, OCH₂CH₂N), 3.70 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 3.55 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.09 (t, 4H, J = 4.6 Hz, OCH₂CH₂N), 2.95 (bs, 2 H,

ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.73 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.36 (s, 3 H, N(CH₃), 2.07 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃): Espec. Masa: cal. para [C₂₇H₃₃N₅O₄+H]⁺ Teori. M/z = 492; Obs. = 492. Análisis para C₂₇H₃₃N₅O₄.1.0eq.HCl. 0.3eq.H₂O: Caculado C 60.79 H 6.54 N 13.13. Encontrado C 60.82 H 6.53 N 13.17.

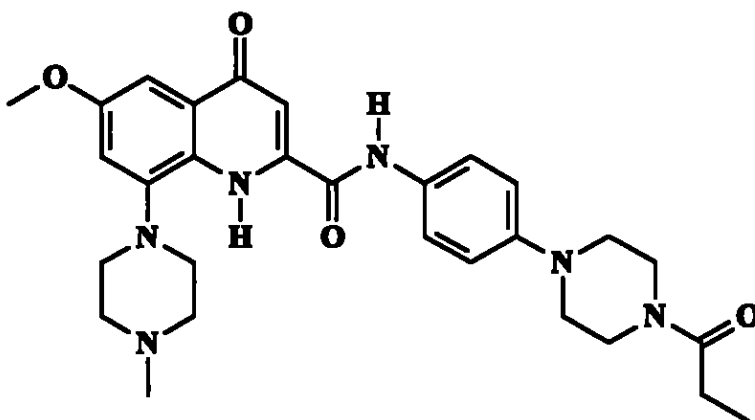
Ejemplo 88



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó del metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 24c) según los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 1). Se obtuvo un sólido amarillo. Espec. Masa: cal. para [C₂₈H₃₁N₅O₄+H]⁺ Teori. M/z = 478; Obs. = 478.

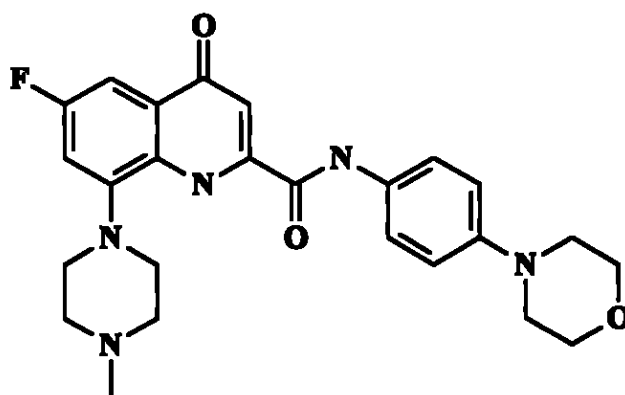
Ejemplo 89



[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

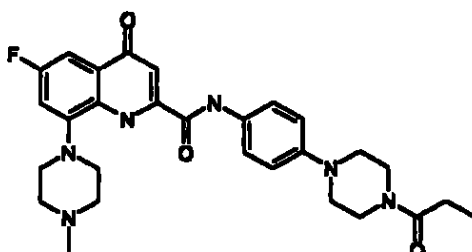
El compuesto del título se preparó a partir del metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 24c) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 1), excepto que la amida se formó a partir de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona. Se obtuvo un sólido amarillo. Espectro de Masas: calc. para $[C_{29}H_{36}N_6O_4+H]^+$ Teórico. $m/z = 533$; Obs. 533.

Ejemplo 90



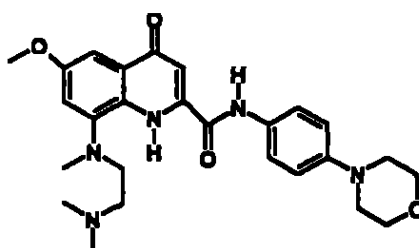
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

El compuesto del título se preparó de la sal de Clorhidrato del ácido -6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 26) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 (Método 1). Después de cromatografía, este fue cristalizado de metanol para producir el producto puro como 150 mg (55%) de un sólido amarillo. Espec. Masa: cal. para $[C_{25}H_{28}FN_5O_3+H]^+$ Teori. $M/z = 466$; Obs. = 466.

Ejemplo 91

[4-(4-propionil-piperazin-1-il)fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de la sal de Clorhidrato del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (200 mg, 0.59 mmol) (Ejemplo de Referencia 26) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 (Método 1). 31% rendimiento. Espec. Mas. Calc. para $[C_{28}H_{33}FN_6O_3+H]^+$ Teor. M/z = 521; Obs = 521.

Ejemplo 92

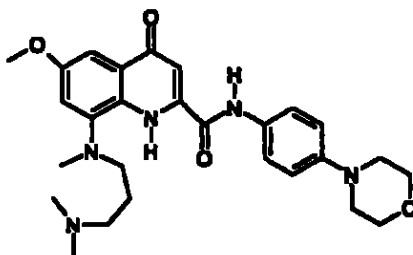
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó del metil ester del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 24c), según los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), usando N,N,N'-trimetil etilendiamina para el acoplamiento del catalizador de Pd. Se obtuvo un

sólido amarillo. Espec. Mas. Calc. para $[C_{26}H_{33}N_5O_4+H]^+$ Teor. $M/z = 480$;

Obs = 480.

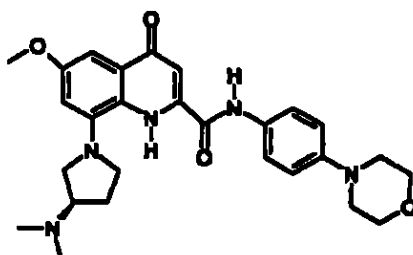
Ejemplo 93



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó del metil ester del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 24c), según los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), usando N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina para el acoplamiento del catalizador de Pd. Se obtuvo un sólido amarillo. Espec. Mas. Calc. para $[C_{27}H_{35}N_5O_4+H]^+$ Teor. $M/z = 494$; Obs = 494.

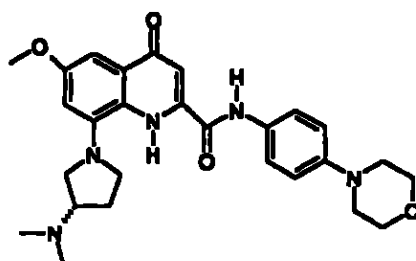
Ejemplo 94



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-((3R)-(+)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó del metil ester del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 24c), según los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), usando (3R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina para el acoplamiento del catalizador de Pd. Se obtuvo un sólido amarillo. Espec. Mas. Calc. para $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$ Teor. $M/z = 492$; Obs = 492.

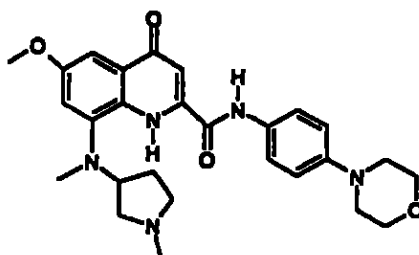
Ejemplo 95



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-((3S)-(-)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó del metil ester del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 24c), según los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), usando (3S)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina para el acoplamiento del catalizador de Pd. Se obtuvo un sólido amarillo. Espec. Mas. Calc. para $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$ Teor. $M/z = 492$; Obs = 492.

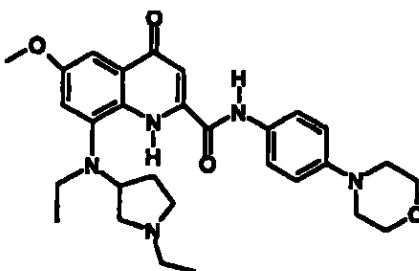
Ejemplo 96



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó del metil ester del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 24c), según los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), usando N,N'-dimetil-3-aminopirrolidina para el acoplamiento del catalizador de Pd. Se obtuvo un sólido amarillo. Espec. Mas. Calc. para $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$ Teor. M/z = 492; Obs = 492.

Ejemplo 97

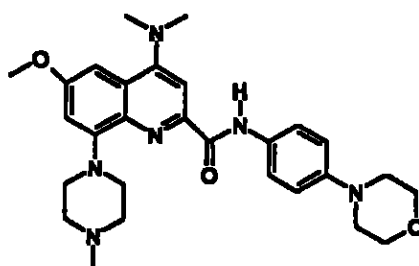


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-[etil-(1-etil-pirrolidin-3-il)-amino]-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó del metil ester del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 24c), según los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), usando 3-

dietilaminopirrolidina para el acoplamiento del catalizador de Pd. Se obtuvo un sólido amarillo. Espec. Mas. Calc. para $[C_{29}H_{37}N_5O_4+H]^+$ Teor. $M/z = 520$; Obs = 520.

Ejemplo 98



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-dimetilamino-6-metoxi-8-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico

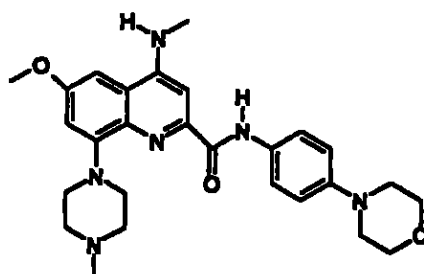
A una suspensión de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4-dimetilamino-6-metoxi-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 28b) (139.9 mg, 0.288 mmol), N-metilpiperazina (48 μ L, 0.43 mmol), y tamices de 4Å en 15 mL de tolueno anhidro, se le adicionó $Pd_2(dba)_2$ (15.3 mg, 16.7 μ mol), BINAP (63.0 mg, 0.101 mmol) y carbonato de cesio (0.436g, 1.345 mmol). La mezcla resultante color vino se calentó a reflujo en nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla cruda fue purificada sobre silica gel usando un gradiente de 100:0 a 95:5 de cloruro de metileno:metanol para producir el producto deseado como un sólido amarillo (96.9 mg, 67%).

1NMR (300 MHz, DMSO, d_6) δ 10.06 (s, 1 H, $C(O)NH$), 7.69 (d, 2 H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH_2 & H_8), 7.58 (s, 1 H, ArH_3), 7.58 (d, 2 H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH_3 & H_8), 6.95 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 6.76 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_7), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, OCH_2CH_2N), 3.37 (bs, 4 H,

ArNCH₂CH₂N), 3.10 (t, 4H, J = 4.8 Hz, OCH₂CH₂N), 3.01 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.71 (bs, 4 H, ArNCH₂CH₂N), 2.35 (s, 3 H, N(CH₃));

Espec. Masa cal. para [C₂₈H₃₈N₆O₃+H]⁺ Teor. M/z = 505; Obs. = 505.5.

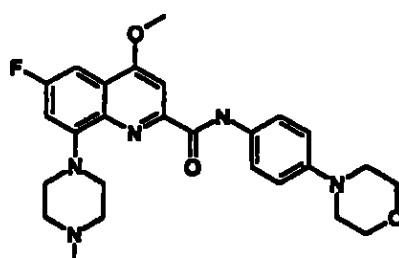
Ejemplo 99



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-4-metilamino-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 27b), según el procedimiento descrito para el Ejemplo de 98, usando N,metil amina para preparar la (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4-metilamino-6-metoxi-quinolin-2-carboxílico. Se obtuvo un sólido naranja vidrioso. Espec. Mas. Calc. para [C₂₇H₃₄N₆O₃+H]⁺ Teor. M/z = 491; Obs = 491.5

Ejemplo 100

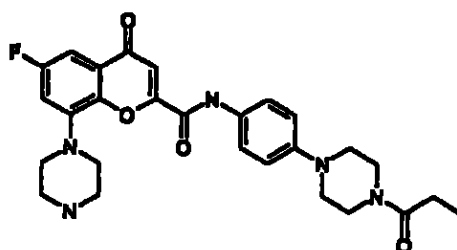


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-4-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico

En un balón de fondo redondo de 250 mL equipado con una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se adicionan 2.01 g (6.2 mmol, 1.0 eq.) de sal de Clorhidrato del ácido 6-fluoro-4-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico. Este material se disuelve en 20 mL de DMF y luego se agregan 1.35 g (7.56 mmol, 1.2 equiv.) de 4-morfolinoanilina. A la solución agitada se le agregó rápidamente y simultáneamente 4.05 g (12.6 mmol, 2.0 equiv.) de TBTU, (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato) y 1.7 g (12.6 mmol, 2.0 equiv.) de HOBT (1-hidroxibenzotriazol hidrato). En este punto se adicionaron con una jeringa 3.25 g, 4.11 mL (25.2 mmol, 4.0 equiv.) durante 5 minutos. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 18 horas, luego se concentró en un evaporador rotatorio a alto vacío con el fin de remover el DMF. El residuo fue triturado con metanol y los sólidos crudos se recuperaron por filtración. Luego el material es disuelto en cloruro de metileno y extraído con 10% de solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica es secada y luego concentrada. Estos residuos son luego purificados mediante cromatografía flash usando un gradiente de 5-10% de metanol en cloruro de metileno como eluyente. El material obtenido por cromatografía es luego cristalizado de metanol para producir el producto crudo como 2.83 g (93%) de un sólido amarillo.

Espec. Masa: calc. para $[C_{26}H_{30}FN_5O_3+H]^+$ Teor. M/z = 480; Obs. = 480

Ejemplo 101

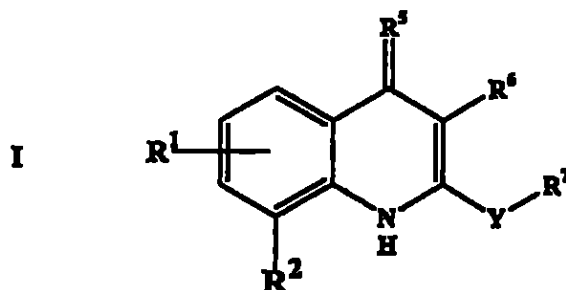


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-4-oxo-8-piperazin-1-il-4H-cromen-2-carboxílico: hecho según el método general de Howarth et al., Tetrahedron, 1998, 54, 10899-10914.

La [4-(4-propionol-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico seca (Ejemplo 72) (1g, 1.9 mmol) se adicionó a 100 mL de 1,2-dicloroetano rigurosamente secado en un balón en atmósfera de N₂ y agitación magnética. La mezcla se enfrió a 0°C y recién destilada, se agregó gota a gota 1-cloroetil cloroformato (650 μ L, 858 mg, 6 mmol, 3 eq.). Luego la reacción se calentó a reflujo por 5 horas, tiempo al cual la LC/MS reveló el consumo completo del material de partida. Se agregó NaI (1g, 1 eq.) y se continuó el calentamiento por 2 días más. Se dejó que la reacción se enfriara, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se añadió MeOH (100 mL) y se calentó a reflujo por 4 horas, se filtró en caliente y se evaporó a sequedad. El producto se aisló mediante cromatografía usando silica gel y CHCl₃/5% de MeOH como un eluyente. Esto produjo 700 mg de la sal de HCl de producto como un sólido amarillo. LCMS – m/z = 508.

REIVINDICACIONES

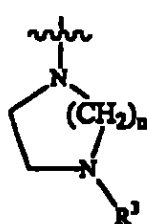
1. Un compuesto representado por la Formula (I):



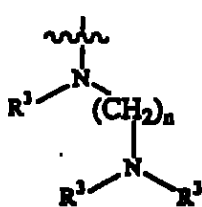
en donde

R^1 está, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno, opcionalmente sustituido por alquilo, opcionalmente sustituido por cicloalquilo, metoxi, tiometoxi, -NHA, - NA_2 , - $NHC(=O)A$, aminocarbonilo, - $C(=O)NHA$, - $C(O)NA_2$, halógeno, hidroxilo, -OA, ciano o arilo; A está opcionalmente alquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente alquenilo sustituido u opcionalmente alquinilo sustituido;

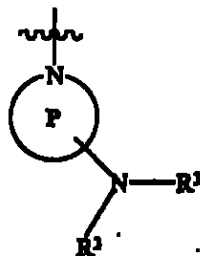
R^2 está representado por (i), (ii), (iii) o (iv) siguientes:



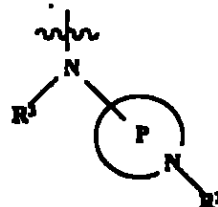
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

R^3 es -H, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-8} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, o AOH;

N es 2, 3 o 4;

P es un anillo heterocíclico;

R⁴ es -H o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R⁵ es =O, =NR⁴ o =S;

R⁶ es -H o metilo;

**Y es -C(=O)NH-, -C(=O)NA-, -C(=O)N(A)-, -NHC(=O)-, -C(=S)NH-, -CH₂NH-,
-C(=O)CH₂-, -CH₂C(=O)-, -C(=O)-piperazina-, -C(=O)R⁶-, -NAC(=O)-,
-C(=S)N(A)-, -CH₂N(A)-, -N(A)CH₂- o un heterocíclico de 5 miembros.**

**R⁷ es un anillo aromático monocíclico o bicíclico o un heterociclo,
opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de R⁸-,
R⁹ y R¹⁰; en donde R⁷ está conectado a Y, ya sea por un enlace simple o por
una fusión de anillo;**

**R⁸ es -CH₂-, -C(=O)-, -SO₂-, -SO₂NH-, -C(=O)NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, un
heterocíclico de cinco miembros conectado a R⁷ por una fusión de anillo o un
enlace simple como ligadura;**

**R⁹ es morfolina opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
seleccionado de A, tiomorfolina, piperazin-R¹¹, arilo opcionalmente
sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o -C(=O)CA;**

**R¹⁰ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
sustituido, hidroxilo, arilo, ciano, halógeno, -(C=O)NH₂-, metililo, -NHA-, NA₂-,
-NHC(=O)A-, -C(=O)A-, -C(=O)NHA-, -C(=O)NA₂-, o OA;**

**R¹¹ es -H, alquilo, AOH, -SO₂A, -SO₂NH₂-, -SO₂NHA-, -SO₂NA₂-, -SO₂NHAR⁹-,
-alquiloR⁹-, C(=O)A, C(=O)NH₂-, -C(=O)NHA-, -C(=O)NA₂-, o -C(=O)OA.**

2. La composición como se enunció en la Reivindicación 1 en donde R¹ está, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, metoxi, tiometoxi, -NHA, -NA₂, -NHC(=O)A, aminocarbonilo, -C(=O)NHA, -C(O)NA₂, halógeno, hidroxilo, -OA, ciano o arilo; en donde el alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, carboxamido, amidino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquiloC₁₋₄, alqueniloC₂₋₄, alquiniloC₂₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalqueniloC₃₋₇, alcoxiC₁₋₄, alcanoiloC₁₋₄, alcanoiloxiC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, alcanoilaminoC₁₋₄, (alquiloC₁₋₄)₂amino, N-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo, (C₁₋₄)S, (alquiloC₁₋₄)S(=O), (alquiloC₁₋₄)S(O)₂, alcoxicarbonilC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄)sulfamoil, N,N-(alquiloC₁₋₄)-sulfamoil, alquilsulfonilaminoC₁₋₄, y heterocíclico.

3. La composición como se enunció en las Reivindicaciones 1-2 en donde A representa un alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, carboxamido, amidino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquiloC₁₋₄, alqueniloC₂₋₄, alquiniloC₂₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalqueniloC₃₋₇, alcoxiC₁₋₄, alcanoiloC₁₋₄, alcanoiloxiC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, alcanoilaminoC₁₋₄, (alquiloC₁₋₄)₂amino, N-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo, (C₁₋₄)S, (alquiloC₁₋₄)S(=O), (alquiloC₁₋₄)S(O)₂, alcoxicarbonilC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄)sulfamoil, N,N-(alquiloC₁₋₄)-sulfamoil, alquilsulfonilaminoC₁₋₄, y heterocíclico.

4. La composición como se enuncia en la Reivindicación 3 donde R³ es -H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, o AOH; en donde los

192

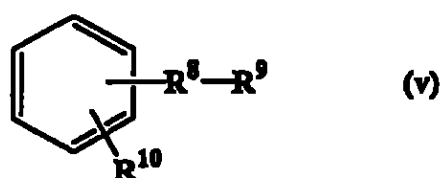
alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y A están opcionalmente sustituidos con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxi, carboxamido, amidino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquiloC₁₋₄, alqueniloC₂₋₄, alquiniloC₂₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalqueniloC₃₋₇, alcoxiC₁₋₄, alcaniloC₁₋₄, alcaniloC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, alcanilaminoC₁₋₄, (alquiloC₁₋₄)₂amino, N-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo, (C₁₋₄)S, (alquiloC₁₋₄)S(=O), (alquiloC₁₋₄)S(O)₂, alcóxicarbonilC₁₋₄, N-(alquiloC₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquiloC₁₋₄)-sulfamoilo, alquilsulfonilaminoC₁₋₄, y heterocíclico.

5. La composición como se enuncia en las Reivindicaciones 1-4 donde R⁷ representa un anillo aromático monocíclico o bicíclico, incorporando opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

6. La composición como se enuncia en la Reivindicación 5 donde el anillo aromático que incorpora un heteroátomo comprende fenilo, 1- y 2-naftilo, 2-, 3- y 4-piridilo, 2- y 3-tienilo, 2- y 3-furilo, quinolino, isoquinolino, indolilo, benzotienilo, benzofurilo, 1- y 3-pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo o triazinilo.

7. La composición como se enuncia en la Reivindicación 6 donde R⁷ está representado por la formula (v):

200

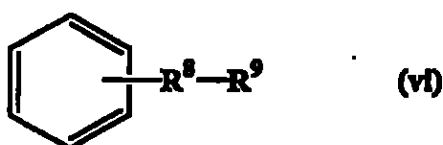


en donde R^7 está opcionalmente sustituido por el menos un sustituyente seleccionado de R^8-R^9 y R^{10} , en donde R^8 representa un enlace simple, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, o $-S(=O)-$, como ligadura, o un heterociclo de cinco miembros conectado a R^7 mediante una fusión de anillo; y R^9 es morfolina opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de A, tiomorfolina, un heterociclo de 5 miembros, $-C(=O)A$, un arilo o heterocíclico; en donde el arilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamido, amidino, carbamoil, mercapto, sulfamoil, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoiloxi C_{1-4} , $NH-(alquiloC_{1-4})$, $N(alquiloC_{1-4})_2$, alcanoilamino C_{1-4} , $(alquiloC_{1-4})_2$ amino, $N-(alquiloC_{1-4})$ carbamoil, $N,N-(alquiloC_{1-4})_2$ carbamoil, $(alquiloC_{1-4})S$, $(alquiloC_{1-4})S(=O)$, $(alquiloC_{1-4})S(O)_2$, alcocarbonil(C_{1-4}), $N-(alquiloC_{1-4})$ sulfamoil, $N,N-(alquiloC_{1-4})$ -sulfamoil, alquilsulfonilamino C_{1-4} , o heterociclilo.

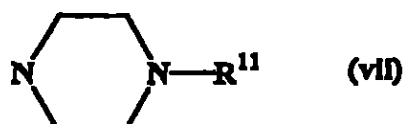
8. La composición como se enunció en la Reivindicación 7 en donde R^{10} es alquilo, hidroxil, ciano, OA o halógeno.

9. La composición como se enunció en la Reivindicación 8 en donde R^{10} es ciano, hidroxil, metoxil, etoxil o halógeno.

10. La composición como se enuncia en la Reivindicación 1 donde R^7 está representado por la formula (vi):



en donde R^8 representa un enlace simple, R^9 es metoxi, ciano, un heterociclo de cinco miembros o un compuesto representado por la Formula (vii):



11. La composición como se enuncia en la Reivindicación 10 donde R^{11} es $-H$, alquilo, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2-n-C_3H_7$, $-SO_2-i-C_3H_7$, $-SO_2-n-C_4H_{10}$, $-SO_2-t-C_4H_{10}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -ciclohexilo, $-C(=O)NH$ -ciclopentilo, $-C(=O)$ -pirrolidin, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)$ -morfolina, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)-n-C_3H_7$, $-C(=O)-i-C_3H_7$, $-C(=O)-n-C_4H_{10}$, $-C(=O)-i-C_4H_{10}$, $-C(=O)-t-C_4H_{10}$, $-CH_3OH$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$ o $C(=O)OC_4H_{10}$.

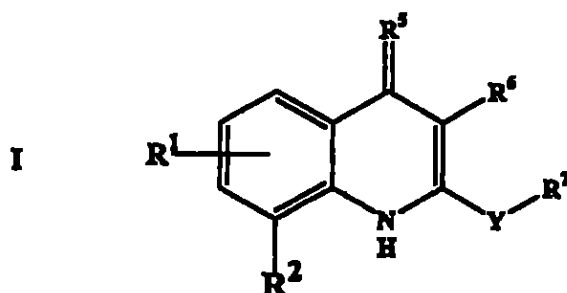
12. El compuesto como se enuncia en las Reivindicaciones 1-11 donde Y representa un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende uno o más heteroátomo seleccionados de S, N u O.

13. El compuesto como se enuncia en la Reivindicación 12 donde Y es pirrol, tiofen, furan, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol o 1,3,4-oxadiazol.

14. El compuesto como se enunció en la Reivindicación 12 donde Y es

-C(=O)NH, -C(=O)N(CH₃)-, -NHC(=O)- o -C(=O)-piperazina.

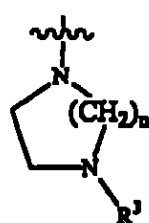
15. Un compuesto representado por la formula (I):



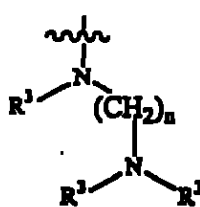
R¹ está, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, metoxi, tiometoxi, -NHA, -NA₂, -NHCOA, aminocarbonilo, -CONHA, -CONA₂, halógeno, hidroxilo, -OA, ciano o arilo;

A es alquilo, cicloalquilo, alquénilo o alquínilo;

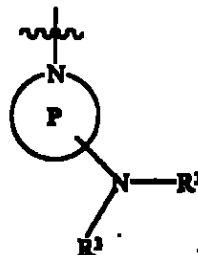
R² está representado por (i), (ii), (iii) o (iv) siguientes:



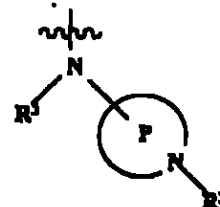
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

R³ es -H, alquiloC₁₋₆, alquéniloC₂₋₆, alquíniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ o AOH;

n es 2, 3 o 4;

P es un anillo heterocíclico;

N es 2 o 3;

R⁵ es =O;

R⁶ es -H o metilo;

Y es $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{N(A)}$ -, $-\text{NHC}(=\text{O})$ -, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}$ -, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{C}(=\text{O})$ -piperazina-, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ -, $-\text{NAC}(=\text{O})$ -, $-\text{C}(=\text{S})\text{N(A)}$ -, $-\text{CH}_2\text{N(A)}$ -, $-\text{N(A)}\text{CH}_2$ - o un heterocíclico de 5 miembros.

R^7 es un anillo aromático monocíclico o bicíclico o un heterociclo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de R^8 -, R^9 y R^{10} ; en donde R^7 está conectado a Y, ya sea por un enlace simple o por una fusión de anillo;

R^8 es $-\text{CH}_2$ -, $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}(=\text{O})$ -, un heterocíclico de cinco miembros conectado a R^7 por una fusión de anillo o un enlace simple como ligadura;

R^9 es morfolina opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de A, tiomorfolina, piperazin- R^{11} , arilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o $-\text{C}(=\text{O})\text{CA}$;

R^{10} es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, arilo, ciano, halógeno, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ -, metililo, $-\text{NHA}$ -, $-\text{NA}_2$ -, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{A}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{A}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$ -, o OA ;

R^{11} es $-\text{H}$, alquilo, AOH -, $-\text{SO}_2\text{A}$ -, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ -, $-\text{SO}_2\text{NHA}$ -, $-\text{SO}_2\text{NA}_2$ -, $-\text{SO}_2\text{NHAR}^9$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ -, $-\text{alquiloR}^9$ -, $\text{C}(=\text{O})\text{A}$ -, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$ -, o $-\text{C}(=\text{O})\text{OA}$.

16. El compuesto como se enunció en la reivindicación 1 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno o un cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono.

17. El compuesto como se enunció en la reivindicación 15 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por un cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono.

18. El compuesto como se enunció en la reivindicación 15 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

19. El compuesto como se enunció en la reivindicación 15 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por OA, donde A representa alquilo.

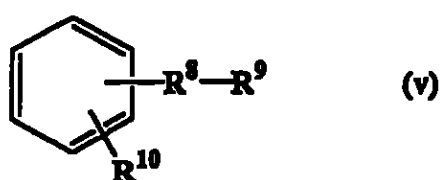
20. El compuesto como se enunció en la reivindicación 15 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por halógeno.

21. El compuesto como se enunció en la reivindicación 20 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por bromo, cloro o fluor.

22. El compuesto como se enunció en la reivindicación 15 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno.

23. El compuesto como se enunció en las reivindicaciones 15-22 donde R^3 es $-H$ o alquilo C_{1-8} .

24. El compuesto como se enunció en las reivindicaciones 15-22 donde R^7 está representado por la formula (v):

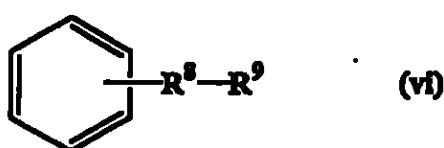


en donde R^7 está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de R^8-R^9 y R^{10} , en donde R^8 representa un enlace simple, o un heterociclo de cinco miembros conectado a R^7 mediante una fusión de anillo; y R^9 es morfolina, tiomorfolina o $C(=O)A$.

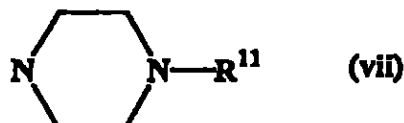
25. El compuesto como se enunció en la reivindicación 15 donde R^{10} es al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo, OA, halógeno y ciano.

26. El compuesto como se enunció en la reivindicación 24 donde R^{10} es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, cloro, bromo o fluor.

27. El compuesto como se enunció en las reivindicaciones 15-26 donde R^7 está representado por la formula (vi):



en donde R^8 representa un enlace simple como ligadura, R^9 es metoxi, ciano, un compuesto representado por la Formula (vii):





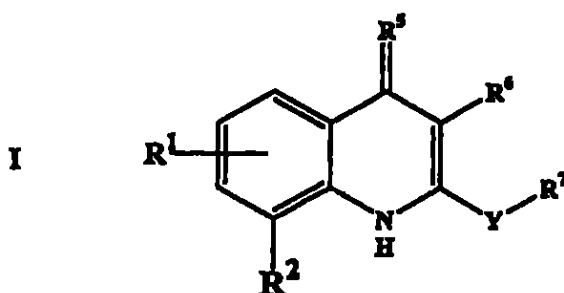
donde R^{11} es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{-i-C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-i-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-cicloC}_6\text{H}_{12}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-cicloC}_5\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-pirrolidin}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-morfolina}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-i-C}_3\text{H}_7$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-i-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{CH}_3\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_4\text{H}_{10}$.

28. Los compuestos como se enunciaron en las reivindicaciones 15-27 en donde Y es un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende uno o más heteroátomo seleccionados de S, N u O.

29. El compuesto como se enuncia en la reivindicación 27 en donde Y es furan, diazol oxadiazol, pirrol, tiofen, furan, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol o 1,3,4-oxadiazol.

30. El compuesto como se enunció en las Reivindicaciones 15-29 donde Y es $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{-piperazina}$.

31. Un compuesto representado por la formula (I):

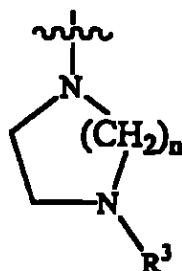


105

R^1 está, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, -OA o ciano;

A es alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo;

R^2 es



(i)

R^3 es -H o alquilo C_{1-6} ;

n es 2;

R^5 es =O;

R^6 es -H o metilo;

Y es -C(=O)NH, o -C(=O)-piperazina-;

R^7 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de R^8 - R^9 o R^{10} ;

R^8 es un heterocíclico de cinco miembros conectado a R^7 por una fusión de anillo o un enlace simple como ligadura;

R^9 es morfolina, tiomorfolina, -C(=O)A, piperazin- R^{11} ;

R^{10} es alquilo, hidroxilo, ciano, halógeno o OA;

R^{11} es -H, alquilo, AOH, -SO₂A, -SO₂NH₂, -SO₂NHA, -SO₂NA₂, -SO₂NHAR⁹,

208

$-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{alquiloR}^9$, $\text{C}(=\text{O})\text{A}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHA}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NA}_2$, o
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OA}$.

O una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

32. El compuesto como se enunció en la reivindicación 31 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por $-\text{H}$, alquiloC_{1-6} , $\text{cicloalquiloC}_{3-6}$, halógeno o OA .

33. El compuesto como se enunció en la reivindicación 32 donde R^1 está, en cada posición, independientemente representado por fluor, cloro, bromo, metoxi, etoxi o metilo.

34. El compuesto como se enunció en la reivindicación 33 donde R^3 es metilo.

35. El compuesto como se enunció en las reivindicaciones 33-34 donde Y es $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$.

36. El compuesto como se enunció en la reivindicación 35 donde R^7 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de R^8 – R^9 y R^{10} , en donde R^8 es un heterociclo de cinco miembros conectado a R^7 mediante una fusión de anillo o un enlace simple como ligadura, y R^9 es morfolina, opcionalmente sustituida sobre el carbono con al menos un sustituyente seleccionado de A , piperazina- R^{11} y tiomorfolina.

37. El compuesto como se enunció en la reivindicación 36 donde R^9 es morfolina.

38. El compuesto como se enunció en la reivindicación 37 donde R^{10} es ciano, OA, OH o halógeno.

39. El compuesto como se enunció en la reivindicación 37 donde R^{10} es ciano, metoxi, etoxi, fluor, cloro, bromo o hidroxilo.

40. El compuesto de la Reivindicación 36 donde R^9 es piperazina- R^{11} , donde R^{11} es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{-i-C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-i-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-cicloC}_6\text{H}_{12}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-cicloC}_5\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-pirrolidin}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-morfolina}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-i-C}_3\text{H}_7$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-i-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{CH}_3\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_4\text{H}_{10}$.

41. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40 para uso en el tratamiento de depresión, ansiedad generalizada, desórdenes alimenticios, demencia, desorden de pánico, desórdenes del sueño, desórdenes gastrointestinales, desórdenes motores, desórdenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual en un animal en necesidad de dicha terapia.

42. Un método para el tratamiento de un humano o animal que sufre de como depresión, ansiedad generalizada, desórdenes alimenticios, demencia, desorden de pánico, desórdenes del sueño, desórdenes gastrointestinales, desórdenes motores, desórdenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual, que administra a dicho animal una cantidad efectiva de un

compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

43. El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1-40 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de como depresión, ansiedad generalizada, desordenes alimenticios, demencia, desorden de pánico, desórdenes del sueño, desordenes gastrointestinales, desordenes motores, desordenes endocrinos, vasoespasmos y disfunción sexual.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

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 ☒ 32
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ [x]

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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



213
210

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 00547

ASUNTO:	Radicación N°	04-39908
	Solicitud internacional	PCT/SE02/01987
	Fecha Inicio fase nacional	01/06/2004
	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 01 de Julio de 2020.

202059

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia