



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

a,

21 EXPEDIENTE N°

04-39911

54 TITULO

COMPUESTOS DE QUINOLINA TERAPEUTICOS CON PROPIEDADES
ANTAGONISTAS DE 5-HT

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 215/42

AGIK311496

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE SUECIA

74 REPRESENTANTE LEGAL

JOSE ANTONIO LLOPDA

22 BOGOTA D C

30 ABR 2004

T P 10 784

Código 231

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA
 Radicación : 04039911 00000000 Folios: 250
 Fecha (UW): 2004-04-20 16:22:43
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 8200 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 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
-----------------------	---	--

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
--------------------------------	--	---

④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CHAPDELAINE, Marc; DAVENPORT, Timothy; HAEBERLEIN, Markus; HORCHLER, Carey; MCCAULEY, John; PIERSON, Edward y SOHN, Daniel. Dirección: AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437; 221 Hawthorne Lane, Wilmington, DE 19803; AstraZeneca R & D Sodertälje, S- 151 85 Sodertälje. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Suecia.
------------------------	--

⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE 02/01989</u> Fecha: <u>01/11/02</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/037872 A1</u> Fecha: <u>08/05/03</u>
--

⑥ Título (54) **"COMPUESTOS DE QUINOLINA TERAPEUTICOS CON PROPIEDADES ANTAGONISTAS DE 5-HT"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 215/42 , A61K 31/496 .

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SE	01/11/2001	0103649-0

⑨ Comprobante de Pago No. 04-29.173 Fecha: Abril 13 de 2004

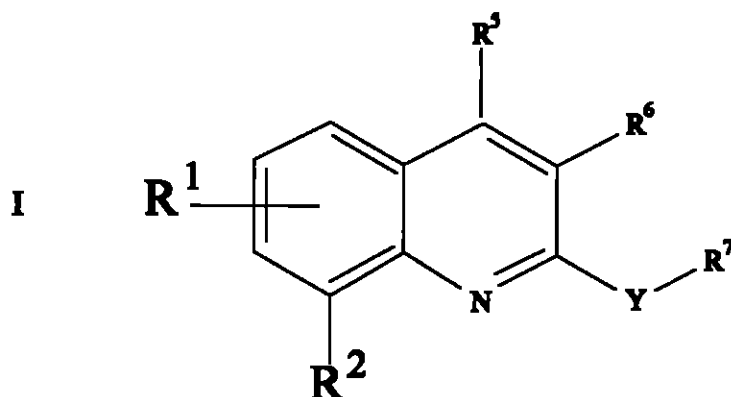
ANEXOS

10

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

FIGURA CARACTERISTICA:

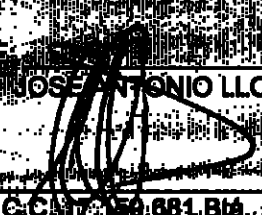
11



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSÉ ANTONIO LLOREDA

FIRMA:  C.C.N. 159.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04039911 00000000 Folios: 220
Fecha (MM): 2004-04-30 16:22:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: ENEB DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 29,173
FECHA : ABRIL 13 DE 2004

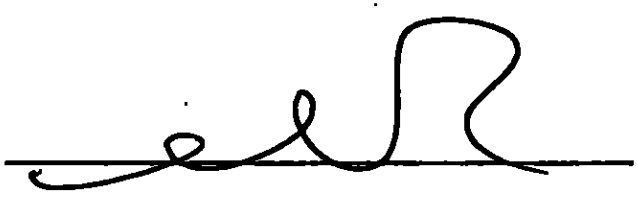
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	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 30005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES 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

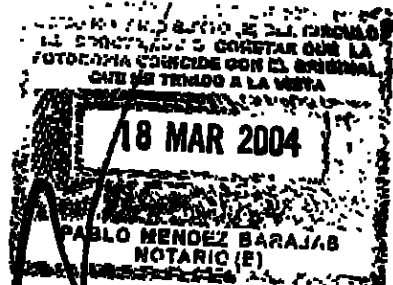
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y / ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



ANITA SALASABLA DE ALNEU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINISTERIO 78

5

**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 ASTRAZENCA 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 **Maria Smith Rueda**, bajo el número **339696**, el día 19 de septiembre del 2000.

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



SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

A 11 32 4

SEP 26

RECEIVED
CABINETE

COMO MUESTRA USUO (S) DEL CIRCULO
DE SONOTA (S) DE CONTAR QUE LA
POTUCOMA CONCIENE CON EL ORIGINAL
QUE SE TARISO A LA VISTA

18 MAY 2004

PABLO M. RUIZ GARCIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

538668

RECEIVED
CABINETE

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 lo. 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 los facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al fin indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; 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 creyeren 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, desistír, 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

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogotá, 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.

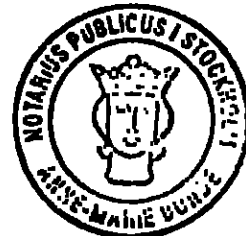
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property,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

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).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de ~~ESTOCOLMO~~ **STATE OF SWEDEN**
Condado de ~~ESTOCOLMO~~ **STOCKHOLM**
Hoy 30 de mayo 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
es Coordinador de la Compañía
AB ~~ASTRAZENECA~~ **ASTRAZENECA**
la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad públicamente organizada y
existente conforme a las leyes de ~~Estados Unidos de~~ **Suecia**,
~~Estados Unidos de América~~, domiciliada en la ciudad
de ~~Estocolmo, Suecia~~ **SUDERTALJE, Suecia**,
~~Estados Unidos de América~~ **Estados Unidos de**
~~América~~ 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, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 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.

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.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~ **STATE OF SWEDEN**
State of ~~ESTOCOLMO~~ **STOCKHOLM** {ss
County of **STOCKHOLM**
On this day of 30 of Aug. 2000, personally
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 ~~United States of~~ **SWEDEN**,
~~United States of America~~, domiciled at the City of **SUDERTALJE**,
~~United States of America~~ **State of SWEDEN**,
~~United States of America~~, 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

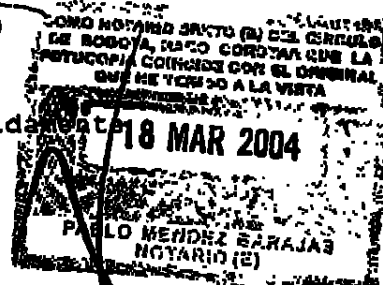
7

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

6

7

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

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

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

Ana-Maria Borge, Natalia Polanco
Estocolmo, Suecia

M. Smith
.....
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<i>Side</i>	dólares US\$ 7
Derechos Consulares	
<i>Quince</i>	dólares US\$ 15



EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonya Celebioglu

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

.....
de la Sociedad Astra Sanelec AB

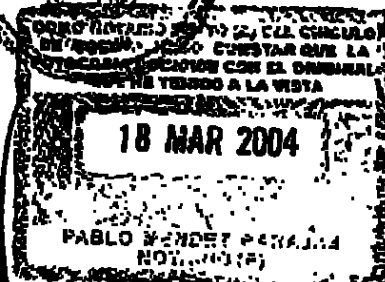
.....
que existe de conformidad con las leyes de Suecia

.....
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	
<i>Side</i>	dólares US\$ 7
Derechos Consulares	
<i>Cien</i>	dólares US\$ 100



RECEIVED
SECRETARÍA DE DEFENSA
18 SEP 14 2001
RESPONSABLE
NO SE ASISTE
LAS FUNCIONES HICIERON
RECONOCIMIENTO DE CEFAPERA
EL
30 SEP 01
30 SEP 01



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Ruyri
Technologies S.A.
Empresas Digitales Integradas S.A.

8

Expediente No		0403977	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X		✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

No contiene Arte Find

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01989

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)

IPC 7: C07D, A61K

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

SE, DK, FI, NO clasificaciones como arriba

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

CHEM, DATO 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 (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 como son 5-HT ligands)	1-43
A	US 5246935 A (JEPPESEN ET AL), 21 de septiembre de 1993 (21.09.93), Resumen; Ejemplos 30-31 y 38 (análogos como son 5-HT ligands)	1-43
A	WO 0134597 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION), 17 de mayo de 2001 (17.05.01), Resumen; Ejemplos 6-8 (análogos como son 5-HT ligands)	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

'B' 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

31 de enero de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

04/02/2003

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

Funcionario autorizado
Per Renström/EO
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01989**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 siguiente 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:

ver SIGUIENTE INFORMACION hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la 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 INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01989

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 ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01989

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/01989

13

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 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 (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 1f glands) --	1-43
A	US 5246935 A (JEPPESEN ET AL), 21 Sept 1993 (21.09.93), Abstract; Examples 30-31 and 38 (analogues that are 5-HT 1f glands) --	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 1f glands) -- -----	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 02/01989

14

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/01989

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 02/01989

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	06/06/01
				BR	0015425 A	16/07/02
				EP	1228064 A	07/08/02

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

8 de mayo de 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/037872 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: 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

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/01989

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 0103649-0 1 de noviembre de 2001 (01.11.2001) SE

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): 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). 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). MCCAULEY, John [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).

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

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

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

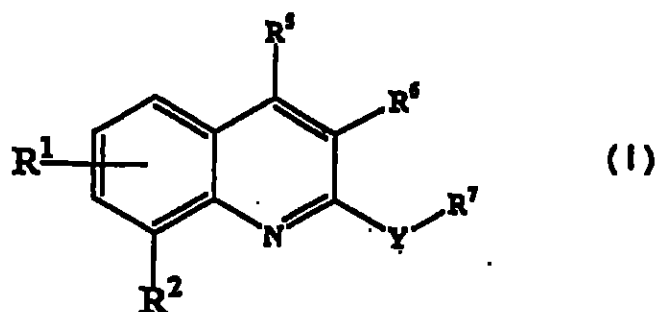
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, 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, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicando:

con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: COMPUESTOS DE QUINOLINA TERAPEUTICOS CON PROPIEDADES ANTAGONISTAS DE 5-HT



(57) Resumen: Resumen: Aquí es proporcionado un compuesto que tiene la fórmula (I), (R³ 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 biccíclico 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_{1A} y 5HT_{1D}.

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

(19) World Intellectual Property Organization
 International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
 WO 03/037872 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

SOHN, Daniel [US/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

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

(21) International Application Number: PCT/SE02/01949

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
 0103649-0 1 November 2001 (01.11.2001) SE

(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, LI, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CR, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) Inventors; and

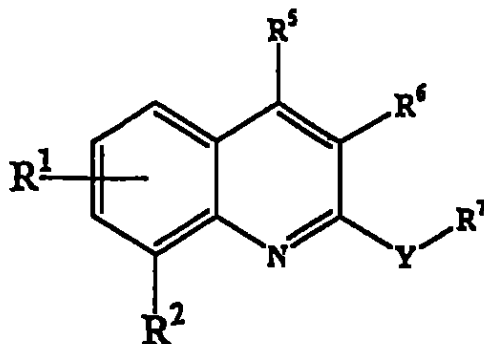
(73) Inventors/Applicants (for US only): CHAPDELAINE, Marc [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US). DAVENPORT, Timothy [US/US]; 221 Hawthorne Lane, Wilmington, DE 19803 (US). HAEBERLEIN, Markus [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HORCHLER,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

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

[Continued on next page]

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



(1)

(57) Abstract: Provided herein is a compound having the formula (1), (R² is typically a tertiary nitrogen atom, being either alkyl-substituted or member of a heterocyclic ring; R⁷ 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, vagospasm and sexual dysfunction. The compounds are 5HT_{1A} and 5HT_{1B} antagonists.

WO 03/037872 A1



(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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.

Published:

— with international search report

20

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes 100520-1 WO	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01989	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 , 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, 3/4, 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 _____ páginas.																										
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td style="width: 90%;">Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			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) 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
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) 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 correo de IPEA/SE Patent-och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Per Renström/EÖ Teléfono No. 08-782 25 00																									

Form PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 1998)

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, Nos. _____

☐ los dibujos, 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 "registradas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Normas 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

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 reivindicación No. 42 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

Ver Regla PCT 67.1. (iv).: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, como también 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 informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

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

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

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

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01989

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

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

24

CODE	DATE	NTD
ANKOM 29 OCT 2003 GIFS		
DATA ENTERED		

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

Applicant's or agent's file reference 100520-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE02/01989	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 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		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 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.

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

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

Date of submission of the demand 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 Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Per Renström/EÖ Telephone No. 08-782 25 00

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01989

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 (c)).**

* 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 I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01989

26

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/SE02/01989

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

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Documents cited in the International Search Report:

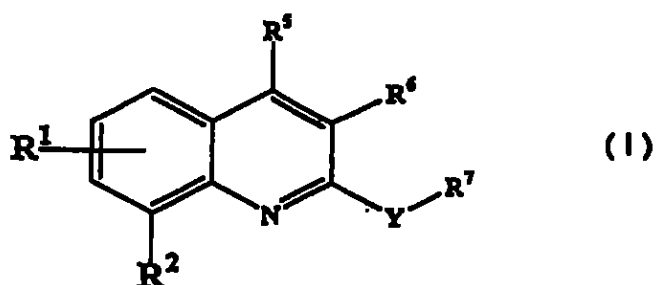
D1: WO0040554 A1
D2: US5246935 A
D3: WO0134597 A1

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 QUINOLINA TERAPÉUTICOS CON PROPIEDADES
ANTAGONISTAS DE 5-HT**

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 QUINOLINA TERAPÉUTICOS CON PROPIEDADES ANTAGONISTAS DE 5-HT

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a novedosos derivados de 8-amino, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

Antecedentes de la Invención

La Serotonina (5-HT) ha sido implicada en muchos trastornos psiquiátricos que incluyen pero no se limitan a depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia, trastornos de pánico y trastornos del sueño. Además, la serotonina ha sido implicada en trastornos gastrointestinales, regulación cardiovascular, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual. Los receptores de serotonina se han dividido en al menos 14 subtipos, ver Barnes y Sharp, *Neurofarmacology*, 1999, 38, 1083-1152, incorporado aquí como referencia.

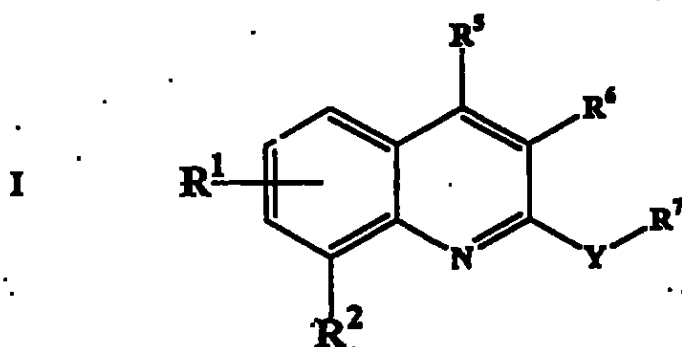
Estos varios subtipos son responsables de la acción de la serotonina en muchas condiciones patopsicológicas. La 5-HT₁ familia de receptores posee alta afinidad por la serotonina y consiste de cinco receptores. Esta familia incluye los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

Los compuestos que interactúan con la familia de 5-HT₁ son conocidos por poseer potencial terapéutico en los trastornos y enfermedades anteriormente mencionados. En particular, los compuestos que son antagonistas de 5HT_{1B} y 5HT_{1D} se han conocido para ser antidepresivos y agents ansiolíticos. Los

compuestos que son agonistas de $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$ se han utilizado en el tratamiento de la migraña.

Resumen de la Invención

Se proporciona aquí un compuesto que posee la fórmula (I):

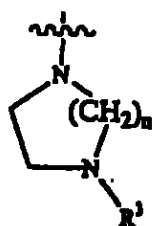


en donde

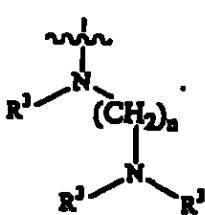
R^1 está en cada posición, representado independientemente por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, metoxilo, tiometoxilo, -NHA, - NA_2 , - $NHC(=O)A$, aminocarbonilo, - $C(=O)NHA$, - $C(=O)NA_2$, halógeno, hidroxilo, -OA, ciano o arilo;

A es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido;

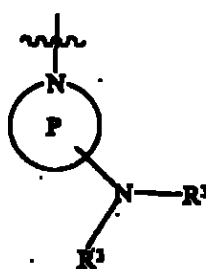
R^2 está representado por (i), (ii), (iii), o (iv) a continuación:



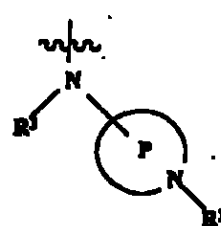
(i)



(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 -H, $-OR^4$, $-NR^4_2$ o $-SR^4$;

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-, $-C(=O)R^6-$, $-N(A)C(=O)-$, $-C(=S)N(A)-$, $-CH_2N(A)-$, $-N(A)CH_2-$ 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^6 - R^9 y R^{10} ; donde R^7 está conectado a Y por cualquiera de, un enlace sencillo 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 sencillo como unión;

R^9 es morfina opcionalmente sustituida con al menos un sustituyente seleccionado de A, tiomorfina, piperazin- R^{11} , anilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o $-C(=O)CA$;

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

R^{11} es -H, alquilo, AOH, $-SO_2A$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHA$, $-SO_2NA_2$, $-SO_2NHAR^9$, $-C(=O)R^9$, $-alquiloR^9$, $C(=O)A$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHA$, $C(=O)NA_2$, o $-C(=O)OA$.

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

El término "alquilo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbilos de cadena recta o ramificada que comprenden de 1 hasta 12 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a radicales de hidrocarbilo de cadena recta o ramificada que poseen al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta al rededor de 12 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a radicales de hidrocarbilo de cadena recta o ramificada que poseen al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

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

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

El término "ciloalquinilo" se refiere a anillo que contiene radicales de hidrocarbilo que poseen al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende alrededor de 7 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "aromático" se refiere a radicales de hidrocarbilo que poseen uno o más anillos de carbono polinsaturados que poseen carácter aromático, (p. e., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 6 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos que incluye tanto radicales aromáticos monocíclicos que comprenden 6 átomos de carbono y radicales aromáticos policíclicos que comprenden hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

El término "alquileno" se refiere a partes alquilicas divalentes, en donde dichas partes sirven para enlazar dos estructuras juntas.

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

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

Las partes Heterocíclicas incluyen por ejemplo partes monocíclicas tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofene, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3- dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno. Además, las partes heterocíclicas incluyen anillos heteroarilos 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, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4- tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4 oxadiazolilo.

Adicionalmente, las partes heterocíclicas abarcan mitades policíclicas tales como: indol, indolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxan, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina y quinolizidina.

Además, de los heterocíclicos policíclicos descritos anteriormente, las partes heterocíclicas incluyen partes heterocíclicas policíclicas, en donde la

fusión de anillo entre dos o más anillos comprende más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales anillos puenteados incluye quinuclidina, diazabicyclo [2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

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

El término "alcoxilo" se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, en donde R se selecciona de un radical hidrocarbilo. Las partes de alcoxilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, alilo y propargililo.

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

Descripción detallada de la invención

En un aspecto adicional de la invención, A, R¹ y R³, cada uno independientemente, como un alquilo, alqueno, alquino y como un cicloalquilo, pueden ser opcionalmente sustituido con halógeno, nitrilo, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carboxamido, amidino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₄, alcanoilo, alcanoiloxilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄), N(alquil C₁₋₄)₂, alcanoilamino C₁₋₄, (alcanoil C₁₋₄)₂amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, (C₁₋₄)S, (alquil C₁₋₄)S(O), (alquil C₁₋₄)S(O)₂, (C₁₋₄)alcoxycarbonilo, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄), alquil sulfonilamino C₁₋₄ y heterocíclico.

A, R¹ y R³ cada uno independientemente como un alquilo, alquenilo o alquinilo puede ser recto o ramificado, preferiblemente que posea 1-6 átomos de carbono. A, R¹ y R³ preferiblemente poseen 3-6 átomos cuando cada uno es independientemente un alquilo cíclico. Otros valores preferidos para A, R¹ y R³ cuando cada uno es un alquilo, incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, neopentilo y ciclohexilo. Los valores preferidos para R¹ cuando R¹ es un halógeno son flúor, cloro y bromo. Otros valores preferidos para R¹ cuando R¹ está en la posición 6 sobre el anillo bicíclico es metilo, etilo, etoxilo y metoxilo. Los valores preferidos para R¹ cuando R¹ está en la posición 5 sobre el anillo bicíclico son -H, metilo, etilo y metoxilo. Cuando R¹ está en la posición 5- sobre el anillo bicíclico, R¹ es más preferible -H. Cuando R¹ está en la posición 7- sobre el anillo bicíclico, R¹ es preferiblemente -H.

Los valores particulares para R² son grupos sustituyentes de la 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.

Los valores particulares para R³ son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. R³ es preferiblemente metilo.

Los valores particulares para R⁴ son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y trimetilsilanilo-etoximetoxilo. Preferiblemente R⁴ es metilo.

R⁶ está representado preferiblemente por H.

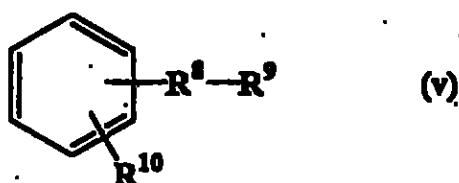
Y representa un grupo enlazante. Y es preferiblemente -C(=O)N(CH₃)-, cuando Y es -C(=O)N(A)-. Y puede ser también -C(=O)-piperazina. Cuando Y

representa un anillo heterocíclico de cinco miembros, Y puede ser representado mediante, por ejemplo, pirrol, tiofeno, furano, 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.

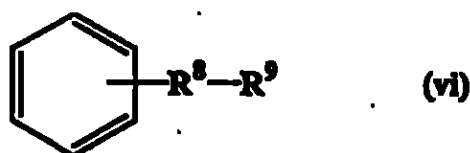
Más preferiblemente, Y es $-C(=O)NH-$.

Los ejemplos de R^7 que representan anillo aromático monocíclico o bicíclico 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, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo o triazinilo.

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



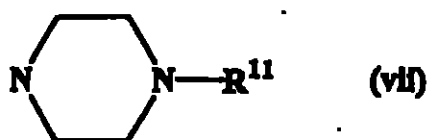
R^7 además puede ser representado por la formula (vi):



Cuando los valores para R^7 son como se establecen anteriormente, R^8 puede ser un enlace sencillo como unión, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-S(=O)-$, $-S-$, $-O-$, $-C(=O)NH-$, $-SO_2NH-$, o un heterociclo de cinco miembros conectado a

R^7 por una fusión de anillo; y R^8 puede representaar un arilo, heterocíclico o heteroarilo cada uno independientemente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , ciloalquilo C_{3-6} , ciloalquenilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcaniloxilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, alcanilamino C_{1-4} , (alcanil C_{1-4})₂amino, N-(alquil C_{1-4})carbamoilo, N,N-(C_{1-4})₂carbamoilo, C_{1-4} S, C_{1-4} S(O), (alquil C_{1-4})S(=O)₂, (C_{1-4})alcoxilcarbonilo, N-(alquil C_{1-4})sulfamoilo, N,N-alquilo C_{1-4})sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , o heterocíclico. Preferiblemente R^8 es una parte de heterocíclico.

Más preferiblemente R^8 representa piperazina, tiomorfolina o morfolina opcionalmente sustituida sobre el carbono con al menos un sustituyente seleccionado de A. R^8 puede ser un heterociclo de cinco miembros, que incorpora al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S y puede ser conectado a R^7 por una fusión de anillo, preferiblemente cuando R^7 es fenilo. Cuando R^8 es un enlace sencillo como unión, R^8 es preferiblemente metoxilo, ciano, un heterocíclico de cinco miembros o un compuesto representado por la fórmula (vii):



Cuando R^8 está representado por un heterocíclico de 5 miembros, que comprende N y además cuando está conectado a R^7 por una fusión de anillo, R^8 es preferiblemente $-C(=O)A$ unido al átomo de nitrógeno. R^8 es más preferiblemente $-C(=O)CH_2CH_3$.

Cuando R^7 es fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros, R^9 , está unido vía unión de R^8 en la posición -2 -3 o -4 del fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros. Preferiblemente, R^9 es unido vía unión de R^8 en la posición 3- ó 4- del fenilo o anillo heterocíclico de 6 miembros. Más preferiblemente, R^9 está unido vía unión de R^8 en la posición del fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros.

R^{10} puede ser representado por alquilo o cicloalquilo cada uno de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluoromethilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , alcoxilo C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} , alcaniloxilo C_{1-4} , N-(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, alcaniloamino C_{1-4} , (alcanilo C_{1-4})₂amino, N-(alquilo C_{1-4})carbamoilo, N,N-(C_{1-4})₂carbamoilo, C_{1-4} S, C_{1-4} S(O), (alquilo C_{1-4})S(O)₂, alcoxilcarbonilo (C_{1-4}), N-(alquilo C_{1-4}) sulfamoilo, N,N-alquilo C_{1-4})sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} , o heterocíclico. R^{10} es preferiblemente un halógeno, preferiblemente cloro o flúor, ciano o $-OCH_3$. Cuando R^{10} es un halógeno, este es preferiblemente cloro o flúor. Cuando R^7 es un fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros, R^{10} está unido a la posición 2-, 3- ó 4- del fenilo o del anillo heterocíclico de 6 miembros. Preferiblemente, R^{10} está unido en la posición 2- o 3- del fenilo o del anillo heterocíclico de 6 miembros cuando R^9 está unido vía unión de R^8 en la posición 4- del fenilo o del anillo heterocíclico de 6 miembros. Más preferiblemente, R^{10} está unido en la posición 3- del fenilo o del anillo heterocíclico de 6 miembros cuando R^9 está unido vía unión del R^8 en la posición 4- del fenilo o del anillo heterocíclico de 6 miembros.

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

También se proporcionan aquí, cuando R^8 es un enlace sencillo de unión y R^9 es piperazina- R^{11} . Cuando R^{11} representa SO_2A , preferiblemente se representa por un alquilsufonilo, 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 $C(=O)A$, es 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 $C(=O)NA_2$ es preferiblemente un alquilo o dialquil carbonilo 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 $C(=O)R^9$, es preferiblemente $-C(=O)$ -pirrolidina o $-C(=O)$ -morfolina. Cuando R^{11} está representado por SO_2NA_2 es preferiblemente $SO_2N(CH_3)_2$. Cuando R^{11} está representado por AOH , es preferiblemente representado por CH_2CH_2OH o $-C(=O)CH_2CH_2OH$. También R^{11} , puede estar representado por $-C(=O)OC_4H_{10}$.

Los compuestos proporcionados aquí, son útiles en la forma de una base libre, pero también pueden ser proporcionados 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 la fórmula I, incluyen aquellos derivados de ácidos minerales tales como por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nitroso y

ácido fosforoso. También las sales farmacéuticamente aceptables pueden desarrollar con ácidos orgánicos que incluyen ácidos alifáticos mono y dicarboxilados y aromáticos. Otras sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, incluyen por ejemplo, clorhidrato, sulfato, piro sulfato, bisulfato, nitrato y fosfato.

Los procesos para la fabricación de los compuestos de la fórmula I, se proporcionan como características adicionales de la invención. Muchos de los compuestos descritos aquí pueden ser realizados mediante procesos conocidos en la técnica química, para la producción de compuestos estructuralmente análogos.

En consecuencia, los compuestos de esta invención, se pueden preparar mediante el empleo de procedimientos conocidos en la literatura, que parten de compuestos conocidos o intermediarios preparados en seguida.

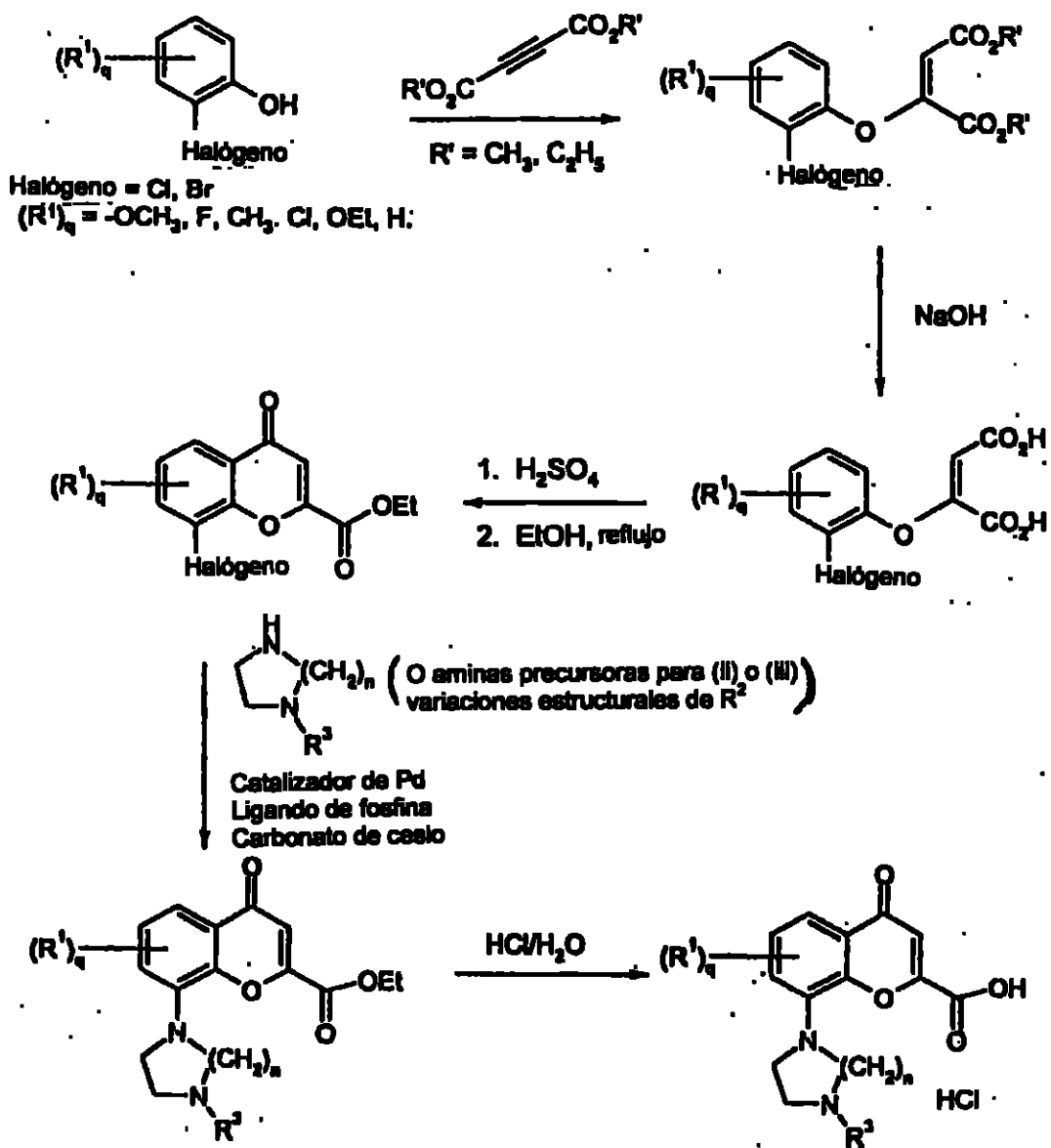
Para los compuestos de la presente invención que poseen Y como una amida enlazante, los compuestos son preferiblemente realizados mediante el procedimiento general para el acoplamiento de amida, el cual es por el acoplamiento de una amina con un ácido clorhídrico. Las aminas utilizadas en la presente invención, si no son comercialmente disponibles, se pueden realizar mediante técnicas conocidas. Por ejemplo como una primera etapa en el proceso para realizar el compuesto de la fórmula I, se puede reducir un compuesto nitro hasta una amina, el compuesto nitro puede ser un compuesto de nitrofenilo. Las aminas resultantes se pueden hacer reaccionar con un

ácido clorhídrico. Se divulga en el Esquema 1 un método para la preparación de ácidos clorhídricos útiles en síntesis de cromonas en la siguiente página.

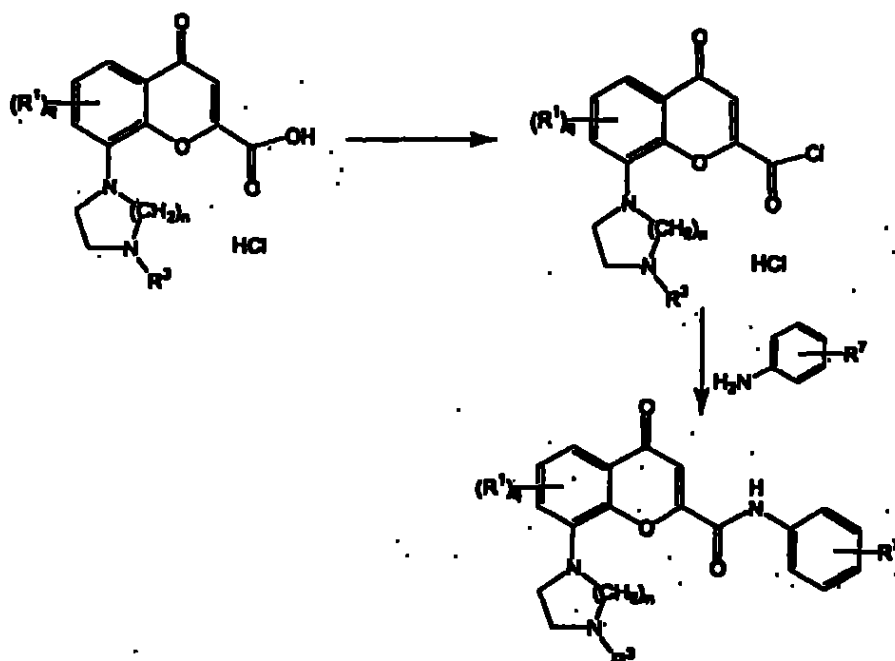
Alternativamente, el ácido cromon-2-carboxílico se puede convertir al cloruro de ácido y hacerlo reaccionar de manera inmediata con una amina apropiada, como se representa en el Esquema 2, a continuación.

Las manipulaciones adicionales de grupo funcional incluyen, pero no se limitan a O-desalquilación y N-desalquilación (Esquema 3).

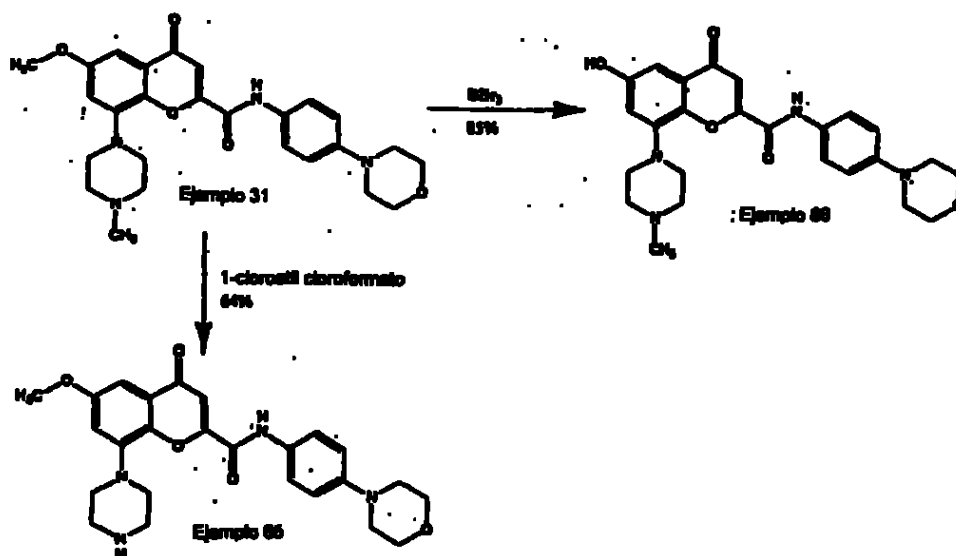
Los compuestos de quinolina y quinolona de la presente invención son preparados y derivados vía rutas sintéticas similares a aquellas empleadas para la síntesis de cromon-2-carboxamidas descritas anteriormente y en los Esquemas 1-3. Estas rutas sintéticas para compuestos de quinolina y quinolona de la presente invención se representan en el Esquema 4, *infra*.



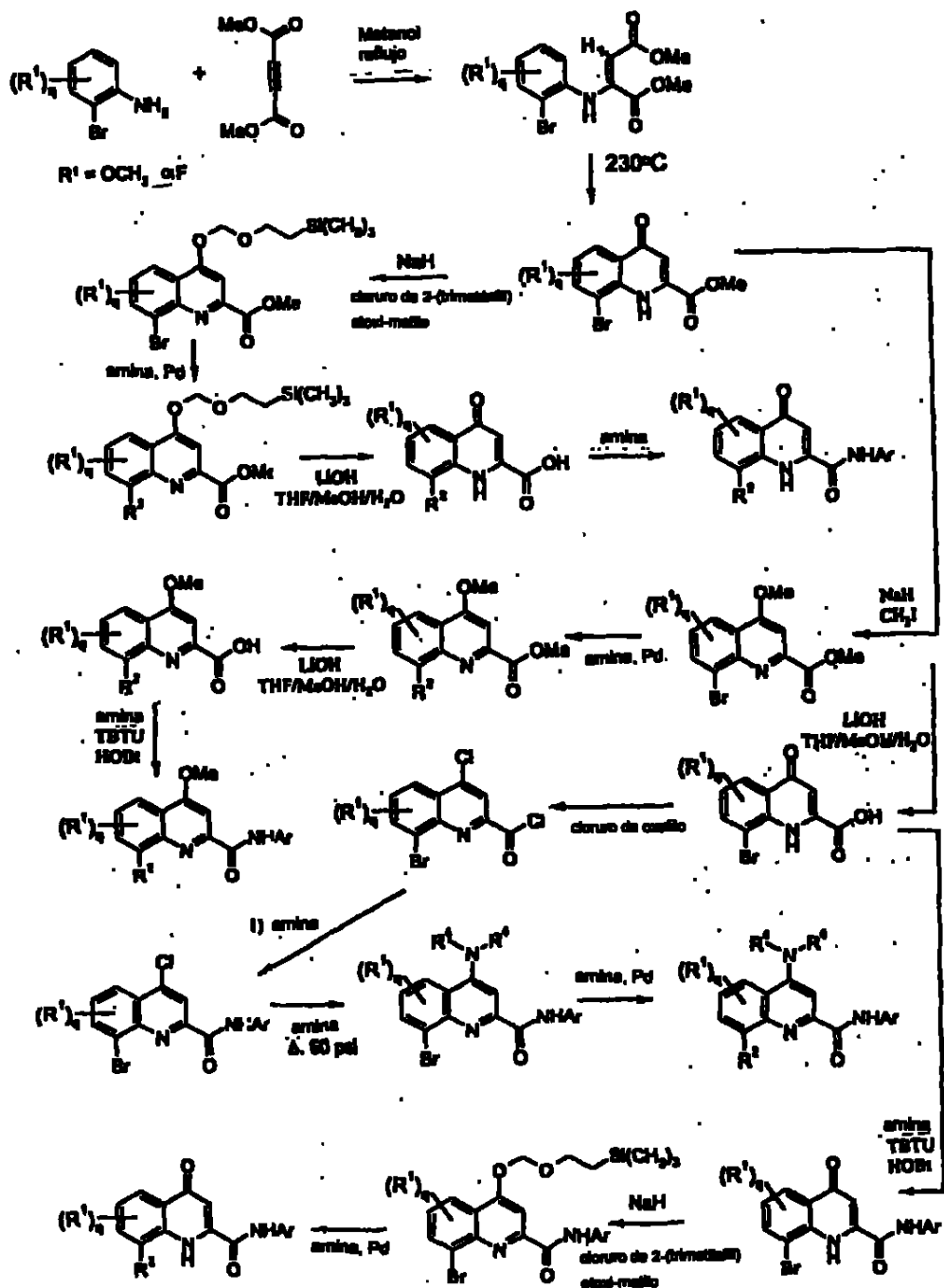
Esquema 1: Preparación de ácidos cromon-2-carboxílicos como intermediarios en la síntesis de compuestos de la presente invención.



Esquema 2: síntesis de amida, vía intermediario de cloruro de ácido, donde R^1 , R^2 , R^7 , n y q son como se definen en la descripción.



Esquema 3: manipulación del grupo funcional con compuestos de la presente invención, incluidos pero no limitados a N- y O-desalquilación



Esquema 4: Rutas para la preparación de compuesto de quinolina y quinolona de la presente invención.

Será apreciado por aquellos versados en la materia, que ciertos compuestos de la presente invención contienen por ejemplo carbones sustituidos asimétricamente y/o átomos de azufre y por lo tanto pueden existir y ser separados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo, de este modo, será entendido que la presente invención abarca formas racémicas, activas ópticamente, polimórficas o estereoisómeras o mezclas de las mismas, cuyas formas poseen propiedades útiles en el tratamiento de los trastornos expuestos a continuación. La preparación de formas ópticamente activas es bien conocida en la técnica, como por ejemplo mediante la resolución de formas racémicas por técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, síntesis quiral o por separación cromatográfica que utiliza fase estacionaria quiral y forma para determinar la eficacia para el tratamiento de los trastornos anteriormente descritos.

Los compuestos de la Fórmula I han sido encontrados por los inventores para ser útiles como antagonistas de 5HT_{1B} y 5HT_{1D}. Los compuestos de la fórmula i y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser utilizados en un método para el tratamiento de la depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia, trastornos de pánico, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasma y disfunción sexual. El tratamiento de estos trastornos comprende la administración a un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que requiere

de tal tratamiento, de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Además se proporcionan aquí los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de la depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia, trastorno de pánico, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual de un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano que requiere de tal terapia.

Adicionalmente se proporciona aquí un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que sufre de trastornos tales como depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia, trastorno de pánico, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual que comprende la administración a tal animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Además se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tal como depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia, trastorno de pánico, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano que sufre de tal trastorno.

La invención además proporciona una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de los trastornos anteriormente descritos, que comprende la administración a un animal de sangre caliente que padezca tal trastorno, de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I como se define aquí o una farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos preferidos de la fórmula I para uso en las composiciones de la invención son como se describieron anteriormente.

Todos los compuestos descritos aquí, demuestran afinidades de unión (observar los valores de K_i), en un ensayo descrito más adelante, de menos de aproximadamente 10 μ M. Además, los compuestos de la presente invención no únicamente demostraron actividad agonista de 5HT_{2B} reversa por hipotermia inducida en cerdos de guinea, estos compuestos son considerados para ser oralmente activos y por lo tanto son los compuestos preferidos. Los ejemplos 1, 10, 11, 31, 32, 34, 44, 55, 56, 57, 71 y 72, *infra*, demostraron actividad antagonista de 5HT_{2B} en dosis que oscilan entre 0.006-5.5 mg/Kg. Adicionalmente, los compuestos descritos aquí demuestran actividad en ensayo de incapacidad aprendida para actividad antidepresiva/antiansiedad. Los ejemplos 31, 44, 71 y 72 *infra*, demostraron actividad en el ensayo de incapacidad aprendida. Además, los compuestos se probaron para actividad intrínseca máxima (IA) y se encontró que poseen una medida de IA del 50%

negativo hasta el 150% positivo en el ensayo de GTP γ S descrito a continuación, por consiguiente demuestran un rango de respuesta de agonismo (porcentajes bajos) hasta antagonismo (porcentajes altos).

Los compuestos descritos aquí pueden ser proporcionados o entregados en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo en una tableta, pastilla, cápsula dura o blanda, solución acuosa, solución oleosa, emulsión y suspensión. Los compuestos también pueden ser proporcionados para la administración tópica, por ejemplo como una crema, ungüento, gel, atomizador o soluciones acuosas, soluciones oleosas, emulsiones o suspensiones. Los compuestos descritos aquí también pueden ser proporcionados en una forma adecuada para la administración nasal por ejemplo, como un atomizador nasal, gotas nasales o polvo seco. Las composiciones también se pueden administrar a la vagina o el recto en la forma de un supositorio. Los compuestos descritos aquí pueden ser administrados de manera parenteral, por ejemplo por inyección intravenosa, intravesicular, subcutánea o intramuscular o infusión.

Los compuestos también se pueden administrar por insuflación, por ejemplo como un polvo finamente dividido. Los compuestos también pueden ser administrados de manera trans-dermal o sublingualmente.

Los compuesto de la invención, por lo tanto se pueden obtener mediante procedimientos convencionales al utilizar excipientes farmacéuticos corrientes, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones propuestas

para el uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más colorantes, dulcificantes, saborizantes y/o agentes preservantes.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosis sencilla, necesariamente variará al depender del huésped tratado y de la ruta particular de administración. El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I variará necesariamente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las condiciones, la edad, el sexo del animal o paciente y de la ruta de administración, de acuerdo con los principios bien conocidos de la medicina. Se conocen varios ensayos y pruebas *in vivo* para determinar la utilidad de los compuestos en los trastornos anotados anteriormente la especificidad como agonistas y antagonistas de 5HT_{1B} y 5HT_{1D}.

La utilidad de los compuestos por ejemplo para tratar la depresión se pueden mostrar vía la prueba de incapacidad aprendida en cerdos de guinea, la cual se usa extensamente como correlativa con la actividad antidepresiva en humanos. La prueba de incapacidad aprendida se puede llevar a cabo como sigue: setenta cerdos machos de guinea Hartley, cada uno con alrededor de 350-425 gm son alimentados *ad lib* y son albergados bajo ciclos de 12 horas de luz/oscuridad. El procedimiento consiste de dos fases: la fase de inducción y la fase de entrenamiento de evitación. En la fase de inducción, los sujetos son colocados dentro de jaulas de vaivén estándar (20 de Longitud X16 de Ancho X 21 centímetros de altura), las cuales son acomodadas con un piso enrejado. Se libera una estimulación eléctrica (1.25 mA, durante 10

segundos) 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 es conducida por 2 días consecutivos.

En el entrenamiento de evitación, la prueba también es conectada en las jaulas de vaivén, excepto que los sujetos no se devuelven a la misma cámara en la cual ha ocurrido la inducción. Adicionalmente, todas las jaulas están acomodadas con una división, con un arco en el centro de la jaula, a través del cual los animales pueden pasar entre las mitades izquierda y derecha de la jaula. El procedimiento empleado es un procedimiento de evitación de vaivén estándar en el cual un compuesto, estímulo condicionado (una presentación de 10 segundos de un tono y que enciende una lámpara en el lado de la jaula que el cerdo de guinea estaba ocupando), sirve para indicar la presentación de la corriente eléctrica al piso de la jaula. El choque se presenta por un período de 5 segundos, después de 5 segundos de la iniciación de los estímulos condicionados. La entrada en el lado opuesto de la jaula de vaivén vía la división de arco previa al comienzo del choque, resulta en el final de la prueba (respuesta de evitación). Si el choque es liberado, la entrada en el lado opuesto de la jaula resulta en la terminación del choque y CS (escape). El cambio de la incapacidad aprendida en los sujetos de inducción se correlaciona con la actividad antidepresiva del compuesto de prueba.

Un entrenamiento de evitación, 45 minutos en duración, se lleva a cabo en dos días consecutivos, al comenzar 48 horas después de la sesión de

inducción final. Setenta sujetos son asignados en 1 de 6 grupos de 11-12 animales. Los grupos son como sigue:

1) Grupo de no inducción. Los sujetos son colocados dentro de jaulas de vaivén pero no se dan choques ineludibles, los animales son posteriormente entrenados en el procedimiento de evitación y se administra el vehículo;

2) Grupo control de vehículo de inducción;

3) Imipramina 17.8 mg/kg;

4) 0.3 mg/kg de compuestos;

5) 1 mg/kg de compuestos; y

6) 5 mg/kg de compuestos.

Los grupos 2-6 se les proporcionan sesiones de inducción y entrenamiento de evitación. Se administran inyecciones inmediatamente a continuación de las sesiones de inducción y 1 hora previa las sesiones de entrenamiento de evitación. Se administra una segunda inyección 7-8 horas a continuación de la primera inyección, para un total de 9 inyecciones administradas durante 5 días. No se administran inyecciones a continuación de la sesión final de entrenamiento de evitación.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en un volumen de 1 mL/kg en peso. La imipramina se disolvió en agua DI. Los compuestos se disolvieron en agua DI, a los cuales se adicionó una pocas gotas de ácido láctico (pH 5.5). El control de vehículo es agua DI preparada con ácido láctico para el mismo pH como en los grupos tratados.

La variable dependiente principal es el fracaso de escape durante el entrenamiento de evitación. Se utilizaron dos formas de análisis de varianza (ANOVA) para evaluar el efecto total del tratamiento, con análisis Dunn's post hoc utilizado para comparar el grupo tratado con vehículo con los grupos tratados con el fármaco. El grupo de no inducción se utilizó para indicar si la incapacidad aprendida es establecida, mediante la comparación con el grupo tratado con el vehículo.

Un método alternativo para la determinación de la utilidad de los compuestos de la presente invención, es investigar la actividad *in vivo* de los compuestos que utiliza la prueba de hipotermia de cerdos de guinea (J. Med. Chem., 41: 1218-1235 (19998)). Los compuestos que se ligan a los receptores de 5-HT_{1B} son conocidos por ser útiles en el tratamiento de trastornos descritos anteriormente (p. e. depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia, trastorno de pánico, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual. Mientras no se desee para enlazar con cualquier teoría, se cree que los receptores de 5-HT_{1B} en las terminales nerviosas controlan la cantidad de liberación de 5-HT en la sinapsis. En consecuencia, se puede mostrar que los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son capaces de actuar como antagonistas de 5-HT_{1B} y bloquear el efecto inducido agonista de hipotermia (una caída en la temperatura corporal de aproximadamente 2°C, observada dentro de las 0.5-1.5 horas a continuación de la administración de un agonista

de 5-HT_{1B}) como un método para la evaluación si los compuestos novedosos son eficaces como antagonistas en el receptor de 5-HT_{1B}.

La prueba de hipotermia se dirige como sigue: Se utiliza un teletermómetro acomodado con una sonda flexible. La punta de la sonda se sumerge dentro de un tubo de prueba que contiene un agente de lubricación entre intervalos de uso. La temperatura del núcleo se mide por la inserción de la sonda dentro del recto y por la espera de la estabilización de la temperatura, la cual sucede dentro de 20-60 segundos. La temperatura del núcleo se mide una vez (pre-prueba) previa la administración de la sustancia de prueba con el fin de establecer una temperatura de base para todos los animales. Entonces los cerdos de guinea, son dosificados con la sustancia de prueba (candidato a antagonistas de 5-HT_{1B}) de manera subcutánea o intraperitoneal. En general, 30 minutos a continuación de la dosificación con el antagonista, se administra el agonista de manera subcutánea. Luego, la temperatura se registra a los 30-, 60-, 90- minutos a continuación del agonista. En algunos estudios, con el fin de registrar el tiempo medido de la actividad del antagonista, se puede dejar transcurrir hasta 12 horas, entre la administración del antagonista y el agonista. Los fármacos pueden ser inyectados de manera subcutánea, intraperitoneal u oralmente, al utilizar un tubo de cebadura de plástico flexible o un tubo de cebadura de acero inoxidable. Adicionalmente, los animales se pueden observar en los días seguida la administración del fármaco, con el fin de monitorear la toxicidad inesperada. La temperatura del cuerpo de los cerdos de guinea se registró de manera separada para cada cerdo de guinea en cada punto de tiempo de prueba y se sometieron a ANOVA, un factor entre sujetos: dosis y uno dentro

de factor de sujeto: tiempo. A continuación de una interacción de dos vías significativa ($p < 0.05$), se realizó la prueba-t de Dunnett para comparar el tratamiento del fármaco con la solución salina o los efectos del tratamiento con el agente hipodérmico.

Se utilizaron cerdos de guinea machos (Dunkin-Hartley), máximo 3 animales por jaula. Los animales se pueden agrupar en juegos de 5 durante la prueba. Los animales no se privaron del alimento o agua durante su tiempo en el laboratorio. Las rutas de administración son: S.C., I.P., P.O. la dosis máxima (volumen) es de 2 ml/Kg s.c o i.p.; 5 ml/Kg P.O. tres veces al día.

Este método puede funcionar como un chequeo principal *in vivo* para los compuesto que poseen una afinidad por 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 proporciona vehículo, previo a la administración del agonista y puede servir como el grupo de control, esto es, la hipotermia no se alterará por la introducción de un antagonista. Los otros grupos son administrados con diferentes dosis de antagonista previo la administración de agonista, pero no más de 5 grupos son probados al tiempo. Con el fin de determinar el efecto de la dosis plena que funciona para los compuestos (determinar la potencia del fármaco) se evaluaron 4-6 dosis de cada compuesto y esos resultados en aproximadamente 25-35 animales por fármaco. Las curvas de dosis-respuesta se generaron y se determinaron los valores de ED₅₀. Los valores de ED₅₀ para los compuestos de la presente invención oscilaron desde 0.006-5.5 mg/Kg.

Otros ensayos que se pueden utilizar para medir por ejemplo la afinidad de los compuestos de la presente invención para los receptores de 5HT_{1B} y 5HT_{1D} se describen en J. Med. Chem 41:1218- 1235, 1228 (1998) y J. Med. Chem 42:4981-5001, (1999) e incorporadas aquí como referencia. Estos ensayos se pueden utilizar con algunas modificaciones: Preparaciones de membranas congeladas de una línea celular estable transfectada de ovario de hámster chino (CHO) que expresan receptores de 5-HT_{1B} y receptores de 5-HT_{1D}, son descongeladas rápidamente, se agitaron en vórtice y se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo (AB) que contenía 50 mM de Tris-HCl, 4 mM de MgCl₂, 4mM de CaCl₂, 1mM de EDTA, y se ajustó el pH a 7.4 con NaOH. Las concentraciones finales de proteína por membrana son: 0.185 mg/ml para 5-HT_{1B}, y 0.4 mg/ml para 5-HT_{1D}. Los compuestos de prueba son evaluados en ensayos de competición que utilizan [³H]-GR125743 (Amersham). La concentración del ligando en ambos ensayos fue de 0.27 nM. La K_d para [³H]-GR125743 puede variar desde 0.15 nM hasta 0.25 nM. Los ensayos de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se realizaron de manera simultánea en placas de ensayo de 96 pozos, uno fármaco/compuesto por placa. Se prepararon diez concentraciones seriales (1 uM hasta 4 pM, concentración final) del compuesto en DMSO a partir de soluciones madre de 10 mM. Las mezclas de incubación se prepararon por cuadruplicados en placas de ensayo de 96 pozos profundos (Matriz 1 ml). Los volúmenes finales por pozo fue de 10 µl de compuesto/no específico, 100 µl de membranas, 100 µl de [³H]-GR125743 y 790 µl de AB. La unión específica se definió mediante el uso de 10 uM de metionina. Las placas del ensayo se agitaron por 5 minutos y luego se incubaron por un tiempo adicional de 55 minutos, entonces las placas del ensayo se filtraron a través de filtros Beckman GF/B (enpapado > 2 horas en

PEI) y se utilizó un Packard Filtermate 196. Se lavaron los filtros 2x con 1 ml de solución amortiguadora de lavado enfriada en hielo (5 mM de Tris-HCl-pH 7.4 con NaOH). Luego los filtros se secaron, y se adicionó a cada pozo 35 μ l de Microscint20. Entonces, las placas se contaron en un contador Packard TopCount para determinar las CPMs por pozo. Se determinaron los valores de K_i para cada compuesto de prueba y se utilizó el paquete de software gráfico y analítico GraphPad Prism. Los compuestos, luego se clasificaron en orden de potencia y selectividad por los receptores de 5-HT_{1B} sobre los 5-HT_{1D}.

Un método que puede ser utilizado para determinar una de las afinidades del compuesto para los receptores de 5-HT_{1B} y 5HT_{1D} es una prueba cortical de cerdos de guinea. Este ensayo se describe en detalle por Roberts y otros, Br. J. Pharmacol., 1996, 117,384-388, la cual se incorpora aquí como referencia. La prueba se lleva a cabo como sigue: los cerdos de guinea son decapitados y se diseca el corticio, pesa y homogeniza en 50 mM de Tris-HCl, pH 7.7 con un Ultra-Turrax seguido por centrifugación por 10 minutos a 48000 xg y 5°C. El pellet es resuspendido y re-centrifugado. El pellet final se suspende en 0.32 M de solución amortiguadora de sucrosa hasta una concentración de 0.5 g de peso húmedo original por mL y se almacena en congelación a -70°C. El ensayo de radioligando se realiza como sigue: Los estudios de saturación de [³H] GR125743 son probados por duplicado con 3-4 mg p. p por tubo en 5 mL de solución amortiguadora (50 mM de Tris, 4 mM CaCl₂, 4 mM de MgCl₂ y 1 mM de EDTA a pH 7.7) y una concentración que oscila de 0.012-2 nM (10-12 concentraciones) para el radioligando. La unión no específica se determina en presencia 10 mM de metionina. En los experimentos de competición se utilizaron 4-8 mg p. p. por

tubo y una concentración de radioligando de 0.2 nM con 10-12 concentraciones del fármaco de competición. Los ensayos se corrieron por 24 horas a 30°C y terminados por filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B (preparados con 0.1% de polietilenimina) que utiliza un cosechador de células Brandel.. Se adicionó albúmina de suero bovino (0.1%) para lavar la solución amortiguadora para reducir la unión no específica. Los datos de los experimentos se pueden analizar mediante el uso del programa iterativo LIGAND ajustado a curva no lineal. Los valores de K_d obtenidos a partir de los estudios de saturación son utilizados en el cálculo de los valores de K_i mediante el programa LIGAND. El valor de K_d de [^3H]GR125743 puede resultar en una medición de 46 ± 4 pM y el B_{max} en una medida de 4.9 ± 0.2 pmol/g p.p.

Se puede realizar un ensayo de unión de $\text{GTP}\gamma\text{S}$ para determinar si un compuesto es un agonista o antagonista de $5\text{HT}_{1\text{B}}$ o $5\text{HT}_{1\text{D}}$. Un ensayo disponible mide la unión de GTP de agonista estimulado por ejemplo como se establece por Lazareno, S (1999) *Methods in Molecular Biology* 106: 231-245. Las preparaciones de membrana de una línea de células estables transfectadas de CHO que expresan receptores de $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ humanos, se adquieren por ejemplo de Unisyn, hopkinton, MA. Se descongelaron las membranas congeladas, se sonicaron brevemente y se diluyeron hasta 167 $\mu\text{g/ml}$ de proteína en solución amortiguadora de ensayo que contenía 20 mM de HEPES, 100 mM de NaCl, 1mM de MgCl_2 y 1 μM de GDP, pH ajustado hasta 7.4 con NaOH.

Las membranas diluidas se homogenizaron brevemente con un Pilytron y se dejaron hasta su equilibrio a la temperatura ambiente por al menos 15

minutos antes del uso. Se prepararon soluciones seriales (10 μ M hasta 1 pM, concentración final) en solución amortiguadora con y sin 100 nM de 5-HT (concentración final) a partir de soluciones madre de DMSO de 10 mM. Las mezclas de incubación se prepararon por cuadruplicado en 96 pozos de placas de pozo profundo y consistió de 180 μ L DE membranas (30 μ g de proteína) y 40 μ L del compuesto con o sin 5-HT. Después de un período de incubación de 15 minutos a temperatura ambiente, se adicionó 20 μ L de [35 S]GTP γ S (NEN; 100 pM concentración final), para dar inicio al ensayo. Las mezclas se agitaron por 2 minutos y se incubaron a temperatura ambiente por un tiempo adicional de 28 minutos. La reacción se detuvo mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio GF/B y se utilizó un cosechador de células Packard. Los filtros se lavaron cuatro veces con 1 mL de agua fría-hielo. Las placas de filtro se secaron nominalmente y se adicionó a cada pozo un cóctel de sentelleo (MicroScint 40, Packard). Se determinaron las CPMs para cada pozo y se utilizó un Contador de Sentelleo TopCount (Packard). La estimulación máxima de unión de [35 S]GTP γ S se definió en presencia de 100nM de 5-HT. La unión basal de [35 S]GTP γ S se definió en la solución amortiguadora sola. Los valores de IC₅₀ se definieron como la concentración del compuesto a la cual el 50% de la respuesta de 100 nM de 5-HT [fue] obtenida. La actividad intrínseca máxima (IA) de un compuesto se definió como el porcentaje máximo de estimulación inducida de 5-HT por 10 μ M de compuesto en ausencia de 5-HT. Como un estándar de inter-ensayo, se incluyeron cada ensayo, una curva de respuesta de concentración de 5-HT (1 μ M hasta 1pM final) en ausencia de compuestos y se determinó un EC₅₀

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

Tabla 1: compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
1		8-(4-metil-1-piperazinil)-N-[4-(4-(morfolinil)fenil]-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxamida
2		2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]metanoil}-8-(4-metil-piperazin-1-il)-cromen-2-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-2-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-4-ona
6		(5-furan-2-il-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-carboxílico

Tabla 1: compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
7		(4-imidazol-1-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-1-piperazin)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
8		(4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-1-piperazin)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
9		(4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-bencilamida del ácido 8-(4-metil-1-piperazin)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
10		(4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(4-metil-1-piperazin)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
11		[4-(4-metansuldonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-1-piperazin)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
12		(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

Tabla 1: compuestos de la presente invención

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

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplos	Estructura	Nombre
19		[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
20		[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-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-cromeno-2-carboxílico
23		(5-etoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
24		[4-bromo-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

65

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

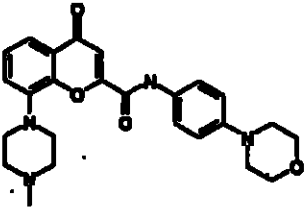
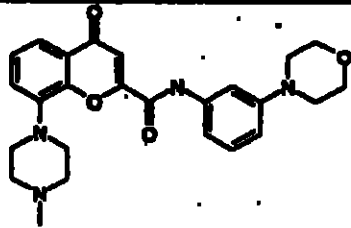
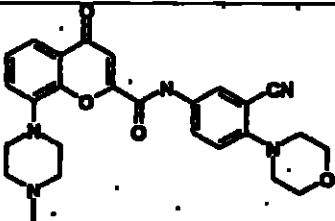
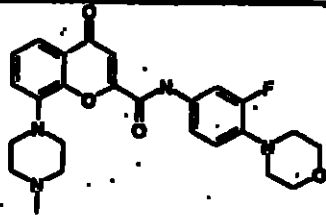
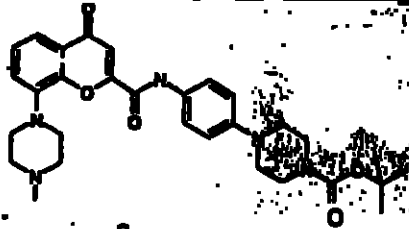
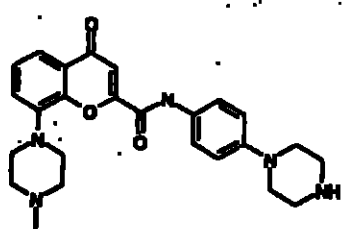
Ejemplo	Estructura	Nombre
25		Metil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
26		(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
27		(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
28		(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
29		Ester terc-butílico del ácido 4-[4-((1-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-il]-metanoil)-amino)-fenil]-piperazina-1-carboxílico
30		(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
31		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
32		[4-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
33		(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
34		(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
35		(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
36		(4-tiomorfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
37		4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
38		(3-morfolin-4-il-fenil)-amida ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
39		{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
40		[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil]-amida del ácido 6-metox 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
41		(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
42		Ester terc-butílico del ácido 4-[4-((1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-il]-metanoil)-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
43		(4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
44		[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
45		[4-(4-etansulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
46		[4-(4-dimetilsulfamoi-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
47		Dimetilamida del ácido 4-[4-((1-{6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-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-cromeno-2-il}-metanoil)-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
49		Ciclohexilamida del ácido 4-[4-((1-(6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-il)-metanol)-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico
50		Ciclopentilamida del ácido 4-[4-((1-(6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-il)-metanol)-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico
51		{4-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanol)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-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-cromeno-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-cromeno-2-carboxílico
54		{4-[4-(1-morfolin-4-il-metanol)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
55		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
56		[4-(4-metanesulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
57		[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
58		(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
59		(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
60		(3-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

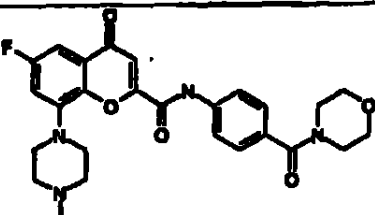
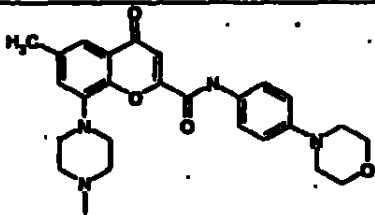
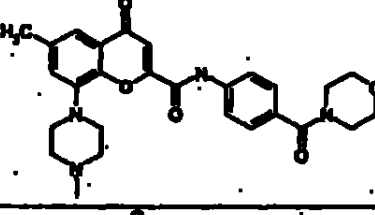
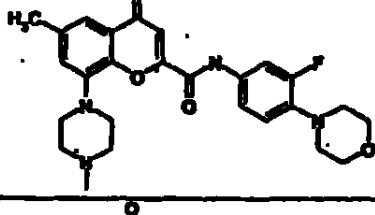
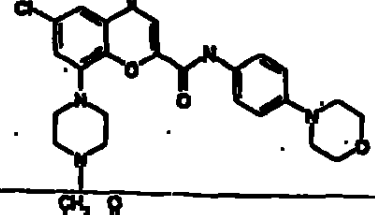
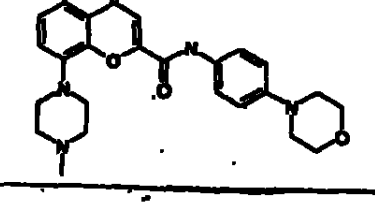
Ejemplo	Estructura	Nombre
61		[4-(1-morfolin-4-il-metanol)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
62		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
63		[4-(1-morfolin-4-il-metanol)-fenil]-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
64		(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
65		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
66		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
67		(4-morfolin-4-yl-fenil)-amida del ácido 5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
68		4-[4-(3-hidroxi-propenil)-piperazin-1-il]-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
69		Ester terc-butílico del ácido 4-[4-((1-(6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-il)-metanol)-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-cromeno-2-carboxílico
71		[4-(4-etansulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
72		[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

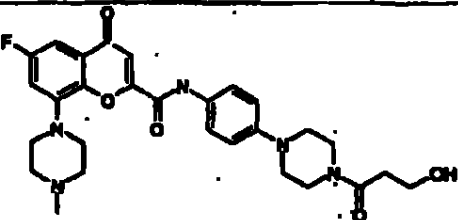
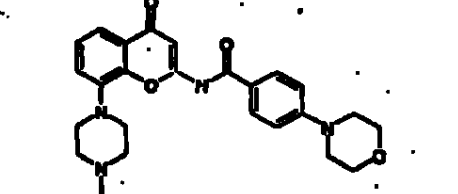
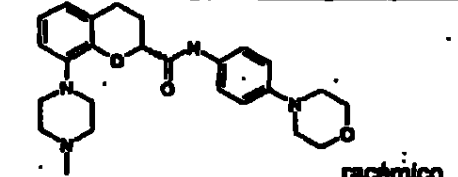
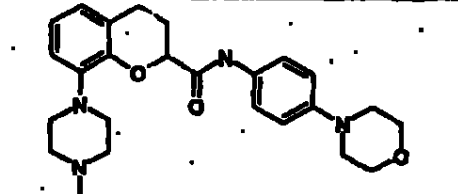
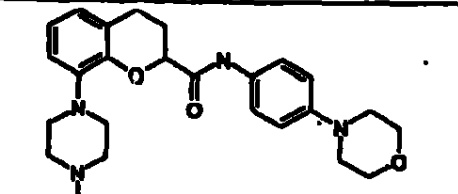
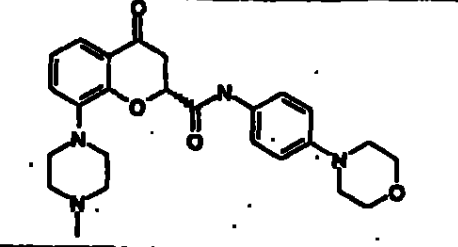
Ejemplo	Estructura	Nombre
73		(4-[4-(3-hidroxi-propanol-(piperazin-1-il)-fenil)-amida del ácido 8-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
74		N-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-il]-4-morfolin-4-il-benzamida
75	 racémico	(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico
76		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (+)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico
77		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (-)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico
78		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido racémico-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
79		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico. Isómero que corrió más rápido.
80		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico. Isómero que corrió más lento.
81		Etiamina del ácido 4-[4-((1-(8-fluoro-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-croman-2-il)-metanol)-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxilato
82		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-(1,4)-diazepan-1-il)-4-oxo-4H-croman-2-carboxílico
83		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-croman-2-carboxílico
84		[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-croman-2-carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
85		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-4-oxo-5-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.

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

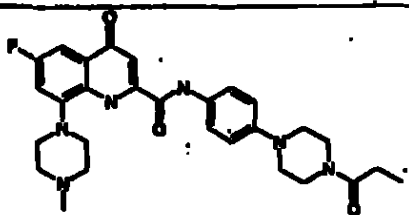
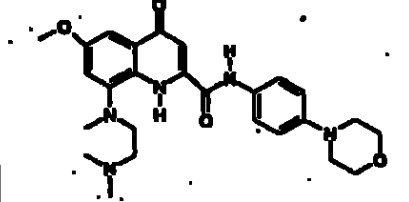
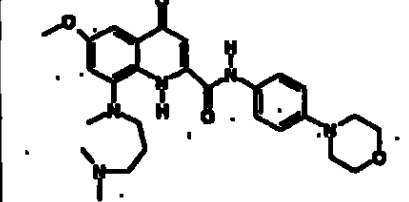
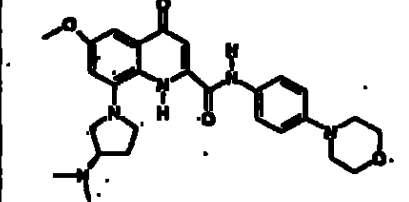
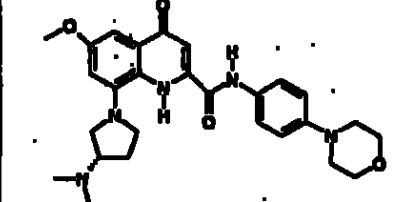
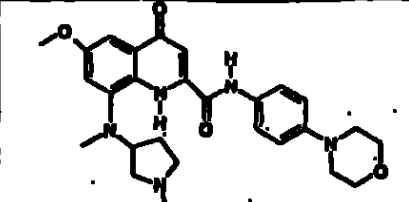
Ejemplo	Estructura	Nombre
91		[4-(4-propionil-piperazín-1-il)-fenil]- amida-8-fluoro-8-(4-metil-piperazín-1-il)- 4-oxo-1,4-dihidro-quinolín-2-carboxílico.
92		(4-morfolín-4-il-fenil)-amida del ácido 8- [(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-8- metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolín-2- carboxílico
93		(4-morfolín-4-il-fenil)-amida del ácido 8- [(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-8- metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolín-2- carboxílico
94		(4-morfolín-4-il-fenil)-amida del ácido 8- [(3R)-(+)-3-dimetilamino-pirrolidín-1-il]- 8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolín-2- carboxílico
95		(4-morfolín-4-il-fenil)-amida del ácido 8- [(3S)-(-)-3-dimetilamino-pirrolidín-1-il]-8- metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolín-2- carboxílico
96		(4-morfolín-4-il-fenil)-amida del ácido 8- metoxi-8-[metil-(1-metil-pirrolidín-3-il)- amino]-4-oxo-1,4-dihidro-quinolín-2- carboxílico

Tabla 1: (continuación) compuestos de la presente invención

Ejemplo	Estructura	Nombre
97		(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8- [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 elaboración de intermediarios en la síntesis de los compuestos de la presente invención, y no intentan limitar la invención en cualquier manera.

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 éster del ácido (E,Z)-2-(2-Bromo-fenoxi)-but-2-enodioico.

Se adicionó acetilendicarboxilato de dietilo, (20 ml, 0.162 mol) a 2-bromofenol (28 g, 0.162 mol), en 2-propanol anhidro (60 ml) seguido por 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 cuatro horas y entonces se calentó a reflujo por espacio de una hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se concentró a un aceite bajo vacío (51 g =91 %).

Ejemplo de Referencia 1b : Acido (E,Z)-2-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enodioico.

El dietil éster del ácido (E,Z)-2-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enodioico (51 g, 148 mmol) como el preparado en el Ejemplo de Referencia 1a fue suspendido en etanol (95 ml) y se adicionó una solución de hidróxido de sodio (12.9 g, 0.323 mol) en agua (95 ml). La solución se reflujo por 1 h para obtener una solución naranja clara. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 6 M (50 ml). La mezcla fue entonces concentrada bajo vacío y el residuo se azeotropó (4x) con etanol. El sólido se filtró, se lavó con agua y

se secó para dar el ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioico como un sólido naranja claro (24.3 g, rendimiento del 88 %). Este producto crudo fue empleado sin purificación posterior.

Ejemplo de Referencia 1c : Etil-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Se adicionó ácido sulfúrico (95mL) al ácido (E,Z)-2-(2-bromo-fenoxi)-but-2-enodioico crudo como se preparó en el Ejemplo de Referencia 1b. Después de calentar la mezcla con un secador por 45 minutos una solución naranja lechosa fue obtenida. Esta solución se adicionó lentamente a etanol absoluto en reflujo (500 mL). Después de la adición, la reacción se reflujo por 30 minutos y luego se permitió que se enfriara. Se comenzaron a formar cristales después de 20 minutos y la reacción fue colocada en el refrigerador durante toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con etanol frío/agua 9: 1 y se secó para obtener etil 8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato como un sólido blanco apagado (11.7 g, rendimiento del 24 %, p. f. 124-126 C).

Ejemplo de Referencia 1d: Acido etil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2- carboxílico.

Etil 8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato como el preparado en el Ejemplo de Referencia 1c (Davies, Stephen et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans I p 2597,1987) (3.0 g, 10.1 mmol) fue azeotropado con tolueno anhidro luego el sólido blanco fue disuelto en 100 mL de tolueno anhidro y transferido a un recipiente de reacción. La mezcla fue sometida a vacío/argón (x2) y los siguientes fueron añadidos en orden (presión positiva de argón): N-metilpiperazina (1.3 ml, 11.1 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.75 g, 1.2 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0.48 g, 0.5 mmol) luego

carbonato de cesio (4.6 g, 14.1 mmol). La mezcla fue sometida nuevamente a vacío/argón y se calentó a 80 °C durante toda la noche.

La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de tierra de diatomáceas y la solución de tolueno fue aplicada directamente a un embudo de filtración de 600 ml (sílica malla 230-400 ASTM empacada en acetato de etilo) y fue entonces lavada con acetato de etilo (2 l). El producto fue eluido con 5-8 % metanol/cloroformo y el producto deseado fue recolectado para obtener 2.5 g de un sólido amarillo naranja ligeramente impuro (p. f. 120-123 °C). El producto impuro se sometió a cromatografía en un Waretz Delta Prep 4000 empleando 1 cartucho PrepPak (Porasil 37-55 µm 125Å) y se eluyó con 3-5 % metanol/ cloroformo. El producto fue recolectado y secado para obtener etil 8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato como un sólido amarillo (2.25 g, rendimiento del 70 % p. f. 124-125 °C). GC/MS (EI, M+) m/z 316.

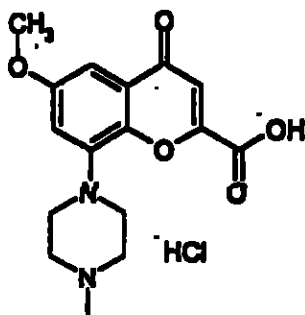
Ejemplo de Referencia 1e: Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Etil 8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato como el preparado en el Ejemplo de Referencia 1d (1.01 g, 3.19 mmol) fue suspendido en HCl 6 M (60 ml) y reflujo por 1.5 h (después de 20 minutos una solución clara fue obtenida).

Se dejó que la reacción se enfriara. La solución fue concentrada al vacío y se adicionó tolueno anhidro (x3) y la solución fue concentrada nuevamente al vacío para obtener el clorhidrato del ácido 8-(4-metil-1-

piperazinil)-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 del 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 acetilendicarboxilato de etilo (17.8ml, 0.145 mol) a 2-bromo-4- metoxifenol (Synlett p 1241, 1997) (27.3 g, 0.134 mol), en 2-propanol anhidro (55 ml) seguido por la adición de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio (0.4 ml, 1.0 M en THF). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se calentó hasta reflujo por 30 minutos. Por el enfriamiento se formó un precipitado. La solución se enfrió y se filtró para obtener dietil (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioato como un sólido amarillo (29.9 g, rendimiento del 62 %). Nota: el sólido contiene 10 % de dietil (2E)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioato. GC/MS (EI, M+) m/z 344 y 346.

Ejemplo de Referencia 2b: Acido (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioico.

Dietil (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioato (29.9 g, 86.6 mmol) como se preparó en el Ejemplo de Referencia 2a fue suspendido en etanol (55 ml) y una solución de hidróxido de sodio (7.0 g, 0.175 mol) en agua (55 ml) se adicionó. La solución se reflujo por 1 h para obtener una solución naranja clara. La mayoría del etanol fue removido al vacío y entonces se adicionó HCl 6 M (50ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioico como un sólido naranja claro (24.3 g, rendimiento del 88 %).

Ejemplo de Referencia 2c: Etil-6-metoxi-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

Se adicionó ácido sulfúrico (50ml) al ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-2-butenodioico (24.3g, 86.6 mmol; como se preparó en el Ejemplo de Referencia 2b anterior). Después de calentar la mezcla con un secador por 5-10 minutos se obtuvo una solución clara de color café oscuro. Esta solución fue lentamente adicionada a etanol absoluto en reflujo (250 ml). Después de la adición la reacción se reflujo por 30 minutos y entonces se permitió el enfriamiento. Se comenzaron a formar cristales después de 20 minutos y la reacción fue colocada en el refrigerador durante toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con etanol frío/agua 9:1 y se secó para obtener etil 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato como un sólido blanco apagado (12.3 g, rendimiento del 50 %, p. f. 159-161 °C).

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

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 luego el sólido blanco fue disuelto en 300 ml de tolueno anhidro en un balón de fondo redondo de una sola boca de 500 mL. La mezcla fue desgasificada mediante burbujeo alternado de argón y vacío (3x), y los siguientes fueron añadidos en orden: N-metilpiperazina (4.0 ml, 35.1 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1.05 g, 1.69 mmol,), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0.50 g, 0.56 mmol) luego carbonato de cesio (12.8 g, 39.3 mmol). La mezcla fue desgasificada nuevamente por medio de borboteo alternado de argón y vacío y se calentó a 80 °C por 17 h. Se adicionaron tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0.10 g, 0.11 mmol) y 2, 2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.20 g, 0.32 mmol) adicionales y la reacción se agitó a 80 °C por otras 55 h tiempo en el cual la conversión fue esencialmente completa.

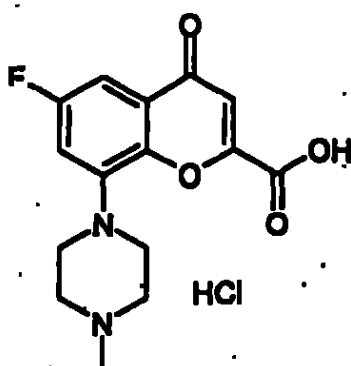
La mezcla de reacción enfriada fue diluida con tetrahidrofurano (250 mL), filtrada y concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en una columna de sílica eluido con 2-5 % metanol/cloroformo y las fracciones deseadas fueron recolectadas y concentradas bajo vacío y el residuo fue triturado con cloruro de metileno para obtener 7.4 g (76%) de un polvo amarillo.

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

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,

fue suspendido en HCl 6 M (60 ml) y metanol (10 mL) y calentado hasta reflujo por 3.0 h. Se permitió que la reacción se enfriara. La solución fue concentrada al vacío y se adicionó tolueno anhidro (x3) y la solución fue concentrada nuevamente al vacío. El residuo se secó bajo vacío (17 h) para producir el clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico como un polvo amarillo (1.0 g, rendimiento cuantitativo).

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 a partir de 2-bromo-4-fluorofenol y dietilacetilendicarboxilato, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo de Referencia 1a anterior.

Ejemplo de Referencia 3b: Acido (EZ)-2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-2-butenodioico.

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

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

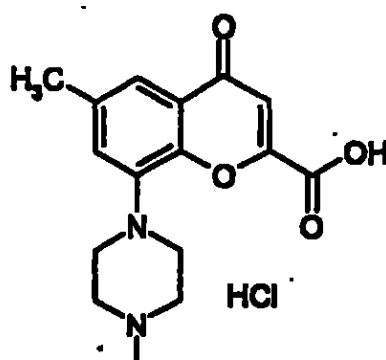
Este compuesto se sintetizó a partir del ácido (EZ)-2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-2-butenodioico, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 3b anterior, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo de Referencia 1c anterior.

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

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

Ejemplo de Referencia 4

Preparación del 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 mmol) en dietil éter (90 mL). A este se adicionó trietilamina gota a gota (13.7 mL, 98 mmol) seguido por acetilendicarboxilato de dimetilo (11.2 mL, 91mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se agotó mediante la adición de dietil éter (200mL) y tetrahidrofurano (50 mL) y se lavó la mezcla resultante con HCl 1N (200 mL), agua (200 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica fue entonces secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada hasta un aceite rojo-café el cual fue empleado sin purificación adicional.

Referencia 4b: Ácido (2E,Z)-2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-2-butenodioico.

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

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

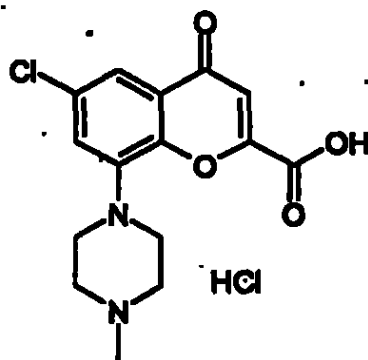
Este compuesto se sintetizó a partir del ácido (2Z)-2-(2-bromo-4-metilfenoxi)-2-butenodioico, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 4b anterior, y empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo de Referencia 1c anterior.

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

Este compuesto se sintetizó a partir del etil-6-metil-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 4c anterior, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó 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 a partir 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, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo de Referencia 1e anterior.

Ejemplo de Referencia 5

Preparación del 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 a partir de 2-bromo-4-clorofenol y acetilendicarboxilato de dimetilo mediante los mismos procedimientos sintéticos y en la misma estequiometría como en la preparación descrita en el Ejemplo de Referencia 4a.

Ejemplo de Referencia 5b: Acido (2E,Z)-2-(2-Bromo-4-clorofenoxi)-2-butenodioico.

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

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

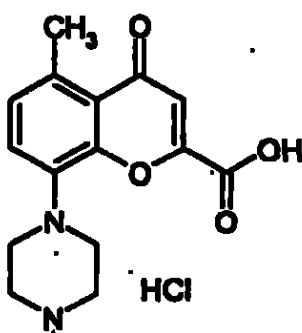
Este compuesto se sintetizó a partir del ácido (2E,Z)-2-(2-bromo-4-clorofenoxi)-2-butenodioico, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 5b anterior, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo 1c anterior.

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

Este compuesto se sintetizó a partir de etil-6-cloro-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 5c anterior, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo 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 de etil-6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, preparado en el Ejemplo de Referencia 5d anterior, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo de Referencia 1e anterior.

Ejemplo de Referencia 6

Preparación del Clorhidrato del ácido 5-metil-8-(4-metil-piperazin-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 a partir de 2-cloro-5-metilfenol y acetilendicarboxilato de dimetilo mediante los mismos procedimientos sintéticos y en la misma estequiometría como la preparación descrita en el Ejemplo de Referencia 1a.

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

Este compuesto se sintetizó a partir de dietil (E, Z)-2-(2-cloro-5-metilfenoxi)-2-butenodioato, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 6a anterior, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó 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 a partir del ácido (2Z)-2-(2-cloro-5-metilfenoxi)-2-butenodioico, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 6b, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó 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.

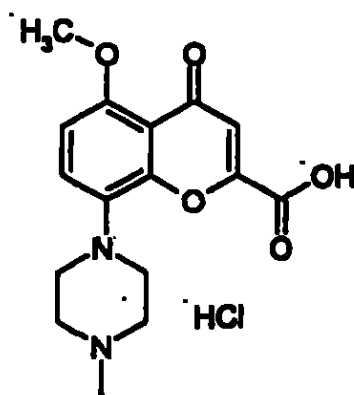
El etil 5-metil-8-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato (1.0 g, 3.6 mmol) como se preparó en Ejemplo de Referencia 6c anterior, fue azeotropado con tolueno anhidro luego el sólido blanco fue disuelto en 100 ml de tolueno anhidro en un balón de fondo redondo de una sola boca de 250 mL. La mezcla fue desgasificada mediante burbujeo alternado de argón y vacío (3x), y los siguientes fueron añadidos en orden: N-metilpiperazina (0.6 ml, 5.37mmol), (2'- dicitclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (JACS 1998, 120, p 9722) (40 mg, 0.1 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (66 mg, 0.072 mmol) luego carbonato de cesio (1.6 g, 5.37 mmol). La mezcla se gasificó nuevamente por medio de borbujeo alternado de argón y vacío y se calentó a 80 °C por 17 h. Se adicionaron tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (66 mg, 0.072 mmol) y (2'-dicitlopentilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (40 g, 0.1 mmol) adicionales y la reacción se agitó a 80 °C durante otros cuatro días tiempo en el cual la conversión fue completa hasta únicamente aproximadamente 50% mediante HPLC.

Se adicionó tetrahidrofurano (100 mL), y la mezcla combinada se filtró, se concentró bajo vacío y se purificó mediante cromatografía sobre sílica eluida con 2.5% metanol en cloroformo. Las fracciones deseadas fueron concentradas bajo 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 a partir del etil-5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 6d, y empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo 1e anterior.

Ejemplo de Referencia 7



Preparación del 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 a partir de 2-bromo-5-metoxifenol y acetilendicarboxilato de dimetilo mediante los mismos procedimientos sintéticos y en 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-butenodioico.

Este compuesto se sintetizó a partir de dietil (E,Z)-2-(2-bromo-5-metoxifenoxi)-2-butenodioato, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 7a, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó 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 a partir del ácido (E,Z)-2-(2-bromo-5-metoxifenoxi)-2-butenodioico, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 7b anterior, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo de Referencia 1c anterior.

Ejemplo de Referencia 7d: Etil-5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-yl)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato.

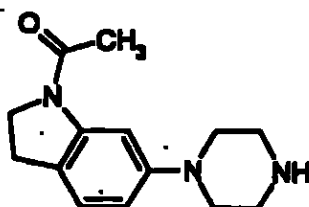
Este compuesto se sintetizó a partir de etil-5-metoxi-8-bromo-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo de Referencia 7c anterior, empleando los mismos procedimientos sintéticos y la misma estequiometría como se enseñó en el Ejemplo de Referencia 1d anterior.

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

Este compuesto se preparó a partir de etil-5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato, como se preparó en el Ejemplo

de Referencia 7d anterior, empleando el mismo método como la preparación en 1e.

Ejemplo de Referencia 8



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

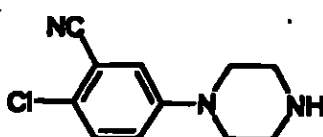
Ejemplo de Referencia 8a: 1-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona.

Se disolvió 1-acetil-5-bromoindolina (3.0 g, 12.5mmol) en tolueno (60 mL). A esto se adicionó, t-bitóxido de sodio (1.68 g, 17.5 mmol), N-bencilpiperazina (2.4 mL, 13.8 mmol), S-BINAP (0.93 g, 1.5 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.46 g, 0.5 mmol). La mezcla se desgasificó por medio de tres ciclos de vacío y burbujeo de nitrógeno y luego agitada a 95 °C hasta que el análisis GC confirmó que la reacción fue completa (1 h). La mezcla fue diluida con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua y se extrajo con HCl 2N (2 x 100 mL). El extracto acuoso combinado se basificó con hidróxido de amonio concentrado y extraído con acetato de etilo (2 x 100 mL). El extracto orgánico combinado se secó (MgSO_4) y se concentró para producir un sólido (2.7 g) el cual fue purificado mediante cromatografía para producir un sólido blanco (1.81 g, 43%). P. F. = 150.5-152.8 °C.

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

Se disolvió 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, en metanol (5 mL). Se adicionó Pd/C (90 mg, 10%) y formiato de amonio (0.9 g, 14 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 65 °C por dos horas. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con metanol caliente. El filtrado combinado fue concentrado hasta producir 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.

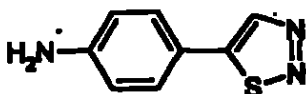
Se disolvió 2-cloro-5-nitrobenzonitrilo (25 g, 137mmol) en etanol (275 mL). Se adicionó cloruro estañoso dihidratado (154.5 g, . 685 M) y la mezcla se agitó a 70 °C por 30 minutos. La mezcla fue entonces enfriada a temperatura ambiente y vertida en hielo molido. La mezcla se hizo básica con hidróxido de sodio sólido. Esta mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos fueron combinados, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró y el residuo se secó bajo vacío y se recrystalizó a partir de etanol para producir agujas café claras (10.6 g, 51%).

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

Se disolvió 3-ciano-4-cloroanilina (10.1 g, 66 mmol), como fue preparada en el Ejemplo de Referencia 9a, en n-butanol (300 mL), clorhidrato

de bis-(2-cloroetil) amina (23.2 g, 130 mmol) y yoduro de potasio (50 mg, catalítico) fueron añadidos. La mezcla se calentó a reflujo durante tres días, luego enfriada en un refrigerador durante toda la noche. Se recolectó un precipitado sólido por filtración, se lavó con n-butanol frío y se secó. El producto crudo fue distribuido entre cloruro de metileno e hidróxido de amonio 2N. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir un sólido amarillo claro (9.1 g, 59%) el cual produjo un pico sencillo mediante análisis GC y TLC.

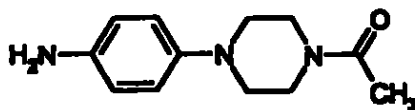
Ejemplo de Referencia 10



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

Se adicionó $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.21 g, 5eq) a una suspensión de (5-(4-nitrofenil)-1,2,3-tiadiazol (Lancaster Synthesis) (0.59 g, 2.8 mmol) en EtOH absoluto (50 mL) y la reacción se calentó hasta 70 °C por 2 h. Se permitió enfriar la reacción a temperatura ambiente y se vertió en NaHCO_3 saturado e hielo. El producto fue extraído con EtOAc (2X) la solución se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad al vacío para producir 0.47 g de un sólido amarillo claro p. f. 126-128 °C.

Ejemplo de Referencia 11

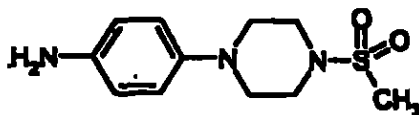


Ejemplo de Referencia 11a: 4-(4-nitrofenil)-1-acetilpiperazina.

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

Se permitió enfriar la reacción, el catalizador se filtró y la solución se concentró al vacío. El sólido crudo se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener 4-(4-acetil-1-piperazinil)benzenamina como un sólido púrpura claro (1.86 g, rendimiento del 70 %, p. f. 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**Referencia 12a: 4-(4-nitrofenil)-1-metilsulfonilpiperazina.**

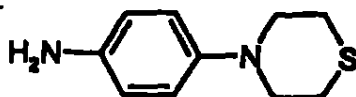
Se disolvió 1-(4-nitrofenil)piperazina (2.79 g, 13.5 mmol) en diclorometano (100 ml). Se adicionó trietilamina (2.25 ml, 16.2 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C.

Se adicionó cloruro de metanosulfonilo (1.15 ml, 14.9 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a 0 °C por 1 h. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado y la reacción se extrajo (x3) con diclorometano, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener 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-piperazin-1-il)-fenilamina.

Se mezcló 4-(4-nitrofenil)-1-metilsulfonilpiperazina (3.83 g, 13.4mmol), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 12a anterior, en metanol (100 ml) y amoníaco 2M en metanol (50 ml) y se adicionó 10 % de paladio sobre carbón (400 mg). La mezcla fue hidrogenada en un aparato Paar (50 psi) (3.44×10^5 Pa) por 3 h.

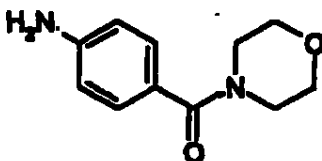
Se permitió enfriar la reacción, el catalizador se filtró, se lavó con metanol luego se lavó con cloroformo. La porción de cloroformo contenía una cantidad menor del compuesto deseado pero parecía más puro. La porción de cloroformo fue concentrada al vacío y se recristalizó de acetato de etilo para obtener 4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]benzenamina como un sólido café lustroso (0.94 g, rendimiento del 27 %, p.f. 192-193 °C). GC/MS (EI, M+) m/z = 255.

Ejemplo de Referencia 13**Preparación de 4-tiomorfolin-4-il-fenilamina:****Ejemplo de Referencia 13a: 4-(4-nitro-fenil)-tiomorfolina.**

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

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

Se disolvió 4-(4-nitro-fenil)-tiomorfolina (3.0g, 13.4 mmol), como fue preparada en el Ejemplo de Referencia 13a anterior, en etanol (250 mL) y se adicionó 10% de paladio sobre carbón (250 mg). Esta mezcla fue agitada en un hidrogenador Parr por 3 h. La mezcla de reacción fue entonces filtrada a través de tierra de diatomáceas y se concentró bajo vacío. El residuo fue triturado con hexano para producir un sólido gris (2.1 g).

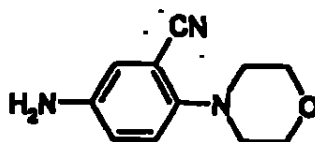
Ejemplo de Referencia 14

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 cloruro de 4-nitrobenzoilo (5 g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) lentamente a una solución de morfolina (5g, 88 mmol) y trietilamina (2.7 g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se adicionó 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 (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío y el residuo se empleó sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 14b: 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 de Referencia 13b.

Ejemplo de Referencia 15**Preparación de 5-amino-2-morfolin-4-il-benzonitrilo****Ejemplo de Referencia 15a: 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzonitrilo.**

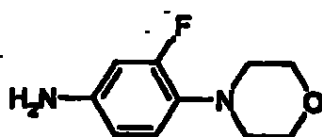
Se disolvió 3-ciano-4-fluoronitrobenzeno (3.3 g, 19.9 mmol) en acetato de etilo (10 mL). Se adicionaron morfolina (2.2 mL, 25 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (3.5 mL, 20 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A 17 h, se adicionó acetato de etilo (150 mL) adicional y la mezcla combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50

mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se empleó sin purificación adicional.

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

Este compuesto se preparó a partir de 2-morfolin-4-il-5-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



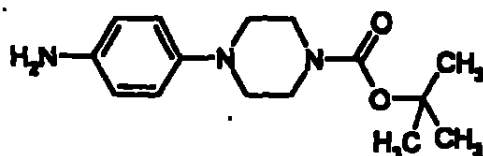
Preparación de 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina

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

Se disolvió 3,4-difluoronitrobenzenceno (3.7 g, 23.2 mmol) 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 toda la noche a temperatura ambiente. A 17 h, se adicionó acetato de etilo (150 mL) adicional y la mezcla combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se empleó sin purificación adicional.

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

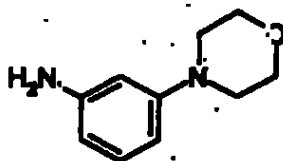
Este compuesto se preparó a partir de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-morfolina, (como se preparó en el Ejemplo de Referencia 16a anterior) como se preparó en el Ejemplo de Referencia 13b.

Ejemplo de Referencia 17**Preparación del terc-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico:****Ejemplo de Referencia 17a: Terc-butil éster del ácido 4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico.**

Se disolvió 4-fluoronitrobenceno (4.8 g, 34 mmol) en acetato de etilo (25 mL). Se adicionaron terc-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 durante cinco días y se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó 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 bajo vacío. El residuo se trituró con hexano para producir un sólido amarillo brillante (8 g, 77%).

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

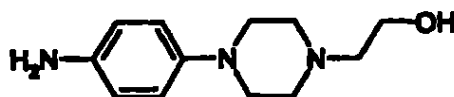
El terc-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico se preparó a partir del terc-butil éster del ácido 4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico, (como se preparó en el Ejemplo de Referencia 17a) como se preparó en el Ejemplo de Referencia 13b.

Ejemplo de Referencia 18**Preparación de 3-morfolin-4-il-fenilamina****Ejemplo de Referencia 18a: 4-(3-nitro-fenil)-morfolina.**

Se disolvió 3-fluoronitrobenceno (10 g, 71 mmol) en acetonitrilo (100 mL). Se adicionó morfolina (30 mL, 350 mmol) y la mezcla reaccionó por 18 h a 150 °C/80psi (5.51×10^5 Pa) en un reactor a presión. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo vacío y se purificaron 5g de la mezcla total mediante cromatografía en columna sobre sílica eluidos con CH_2Cl_2 . El producto (3.6 g) fue aislado como un aceite amarillo brillante.

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

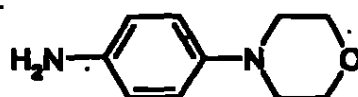
3-morfolin-4-il-fenilamina se preparó a partir de 4-(3-nitro-fenil)-morfolina, (como fue preparada en el Ejemplo de Referencia 18a), como se preparó en el Ejemplo de Referencia 13b.

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 es preparado a partir de 4-fluoronitrobenceno comercialmente disponible (Aldrich) y N-(2-hidroxietil)piperazina comercialmente disponible (Aldrich) por medio del mismo procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 13a anterior.

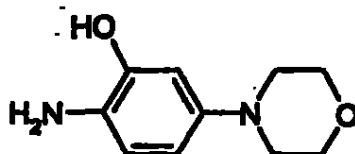
Ejemplo de Referencia 19b: 2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etanol.

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

Ejemplo de Referencia 20**Preparación de 4-morfolin-4-il-fenilamina.**

Se suspendió 4-(4-nitrofenil)morfolina (10.3 g, 49.5 mmol) (Lancaster Synthesis) en metanol (130 ml) y amoníaco 2M en metanol (70 mL) y se adicionó 5 % de paladio sobre carbón (100 mg). La mezcla fue hidrogenada en un aparato Paar (50 psi) (3.44×10^5 Pa) por 1 h. Se permitió enfriar la reacción, el catalizador se filtró y la solución se concentró al vacío. El sólido crudo fue recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para obtener 4-(4-morfolinyl)anilina como un sólido púrpura claro (6.2 g, rendimiento del 70 %, p. f. 132-133 °C).

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

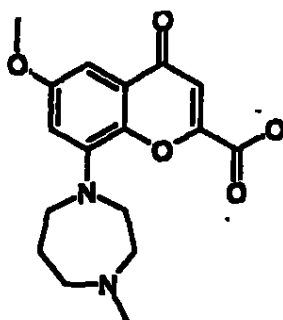
Ejemplo de Referencia 21

Preparación de 4-amino-3-hidroxifenilmorfolina

Se disolvió 4-nitro-3-hidroxifenilmorfolina (Maybridge Chemical) (3.34 g, 14.9mmol) 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 gramos, 74.5 mmol) con agitación. La suspensión amarilla se calentó a reflujo por encima de un período de 30 minutos. La TLC enseñó el progreso de la reacción durante varias horas.

La mezcla se reflujo por 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para remover la mayoría del etanol para obtener una suspensión amarilla. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que fue básica. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se filtró, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa fue extraída dos veces más con acetato de etilo. Los extractos fueron combinados, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener 1.02 gramos de un sólido púrpura. Los análisis de RMN Protónica y espectral de masas CI fueron consistentes para el producto deseado (pico base $m/z = 195$ mediante CI de ion positivo y pico base $m/z=193$ mediante CI de ion negativo).

Ejemplo de Referencia 22



Preparación del 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.

Dentro de un balón de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL equipado con un condensador para reflujo, entrada de nitrógeno y agitador magnético son colocados 1.5 g (4.59 mmol, 1.0 equiv.) de etil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 2c), 84 mg (0.092 mmol, 0.02 equiv.) de tris dibencilidenacetona dipaladio, 342 mg (0.55 mmol, 0.12 equiv.) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico y 2 g de tamices moleculares 4 A. A esta suspensión se adicionan 150 mL de tolueno seco. A la suspensión agitada es añadido entonces 628 mg, 684 μ L, (5.50 mmol, 1.2 equiv.) de 1-metilhomopiperazina, seguido por 2.05 g (6.3 mmol, 1.4 equiv.) de carbonato de cesio. La mezcla es entonces calentada a 80 °C por 3 días. Al final de este tiempo fue monitoreada la terminación mediante el análisis LC/MS de una alícuota. Cuando se determinó que la reacción era completa fue enfriada a temperatura ambiente después se filtró a través de un tapón de tierra de diatomáceas lavando con tolueno para remover sub-productos sólidos. La purificación mediante cromatografía rápida, empleando un gradiente de 5 a 20% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, produjo 1.0 g, (60%) del producto deseado.

Espectro de Masas: calculado para $[C_{19}H_{24}N_2O_5+H]^+$ m/z teórico = 361; Observado = 361.

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

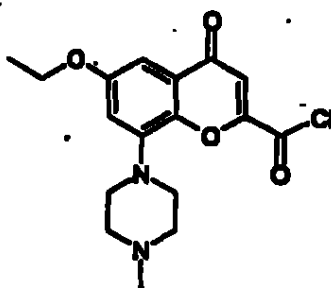
Dentro de un erlenmeyer de 125 mL equipado con un agitador magnético son colocados 319 mg (0.89 mmol, 1.0 equiv.) de etil éster del

ácido 6-metoxi-8-(4-metil- [1,4] diazepan-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico. Este material es disuelto en 30 mL de THF, después 30 mL de metanol son añadidos. A esta solución en agitación son añadidos 30 mL de un agua que contiene 41 mg (0.97 mmol, 1.1 equiv.) de hidróxido de litio. Este mezcla es agitada a temperatura ambiente por 2 hr. La terminación de la reacción es monitoreada mediante LC/MS, entonces 10 mL de HCl 2N son añadidos.

Este mezcla es entonces concentrada, secada y triturada con éter para obtener el producto como la sal clorhidrato en rendimiento cuantitativo.

Espectro de Masas calculado para $[C_{17}H_{20}N_2O_5+H]^+$ m/z teórico = 333; Observado = 333.

Ejemplo de Referencia 23



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

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

El hidroxi-compuesto, etil éster del ácido 8-bromo-6-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico, es formado como un producto lateral durante la síntesis del etil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico. Puede ser separado a partir del metoxi compuesto crudo mediante

cromatografía rápida empleando un gradiente escalonado de 20% de acetato de etilo en cloruro de metileno al mismo solvente que contiene 2% de metanol. El hidroxí-compuesto, el cual eluye de último, se concentró para obtener el compuesto puro. Espectro de Masas: calculado para $[C_{12}H_9BrO_5+H]^+$ m/z teórico = 313, 315 ; Observado = 313, 315.

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

Dentro de un balón de fondo redondo de tres bocas de 100 mL equipado con un condensador para reflujo, entrada de nitrógeno y agitador magnético son añadidos 700 mg (2.24 mmol, 1.0 equiv.) de etil éster del ácido 8-bromo-6-hidroxi-4-oxo-4H-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 mmol, 2.0 equiv.) de sulfo de dietilo y 309 mg (2.24 mmol, 1.0 equiv.) de K_2CO_3 . La reacción fue entonces calentada a reflujo por 24 hr. Al final de este tiempo, el monitoreo mediante LC/MS reveló que la reacción es > 95 % completa. La reacción es entonces enfriada, se adicionaron 100 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución de HCl 0.5N, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró.

Los residuos fueron sometidos a cromatografía rápida, empleando 40% de acetato de etilo en hexano como eluyente. Las fracciones purificadas fueron concentradas para producir 500 mg (65%) de un sólido incoloro.

Espectro de Masas: calculado para $[C_{14}H_{13}BrO_5+H]^+$ m/z teórico = 341,343 ; Observado = 341,343

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

Dentro de un balón de fondo redondo de tres bocas de 100mL, equipado con un condensador para reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se adicionaron 350 mg (1.03 mmol, 1.0 equiv.) de etil éster ácido del 8-bromo-6-etoxi-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 23b), 18.9 mg (0.02 mmol, 0.02 equiv.) de tris dibencilidenacetona dipaladio, 77 mg (0.123 mmol, 0.12 equiv.) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil racémico y 1g tamices moleculares 4 A y 60mL de tolueno seco. A la suspensión agitada son añadidos entonces 113 mg, 1255 μ L, (1.13 mmol, 1.1 equiv.) de 1-metilpiperazina, seguido por 470 mg (1.44 mmol, 1.4 equiv.) de carbonato de cesio. La mezcla es calentada entonces hasta 80 °C por 3 días. Al final de este tiempo la terminación fue monitoreada mediante análisis LC/MS de una alícuota. Cuando se determinó que la reacción fue completa se enfrió a temperatura ambiente luego se filtró a través de un tapón de tierra de diatomáceas, se lavó con tolueno para remover los sub-productos sólidos. La purificación mediante cromatografía rápida, empleando 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. Espectro de Masas: calculado para $[C_{19}H_{24}N_2O_5+H]^+$ m/z teórico = 361; Observado = 361

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

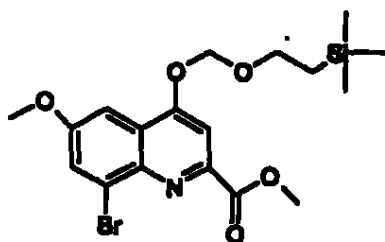
Dentro de un erlenmeyer de 125 mL equipado con un agitador magnético se colocaron 500 mg (1.39 mmol, 1.0 equiv.) de etil éster del ácido 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de

Referencia 23c). Este material es disuelto en 30 mL de THF, posteriormente son añadidos 30 mL de metanol. A esta solución en agitación son añadidos 30 mL de agua que contienen 64.2 mg (1.53 mmol, 1.1 equiv.) de hidróxido de litio. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. La terminación de la reacción es monitoreada por LC/MS, luego se adicionan 10 mL de HCl 2N. Esta mezcla es entonces concentrada, se secó y se trituró con éter para obtener el producto como la sal clorhidrato en rendimiento cuantitativo.

Espectro de Masa: calculado para $[C_{17}H_{20}N_2O_5+H]^+$ m/z teórico = 333; Observado = 333

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

Dentro de un balón de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador para reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocaron 250 mg (0.68 mmol, 1.0 equiv.) de la sal 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 en agitación son entonces añadidos 129.5 mg, 164 L (1.02 mmol, 1.5 equiv.) de cloruro de oxalilo seguido por la adición de una gota de DMF desde una jeringa de 50 microlitros para actuar como catalizador. La mezcla se agitó por 2 horas, luego se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio bajo atmósfera de nitrógeno, seguido por secado bajo alto vacío. La terminación de la reacción fue asegurada por análisis de una alícuota, la cual se enfrió rápidamente con una solución en THF de metilamina, mediante LC/MS. El material crudo se empleó como se obtuvo en la subsecuente reacción de amidación.

Ejemplo de Referencia 24

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

Ejemplo de Referencia 24a: Dimetil éster del ácido 2-(2-bromo-4-metoxifenilamino)-but-2-enodioico.

Una solución de 2-bromo-4-metoxi anilina (6.02 g, 29.8 mmol) en 125 mL de metanol anhidro se trató con acetilendicarboxilato de dimetilo (3.70 mL, 30.2 mmol) y la solución se calentó a reflujo bajo nitrógeno por 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, y se redisolvió en metanol caliente. Se obtuvieron cristales amarillos mediante filtración (6.93 g, 68%). Una segunda cosecha de cristales se obtuvo a partir de etanol (0.942 g, 9%). Los filtrados se combinaron y se purificaron mediante cromatografía rápida sobre sílica gel y se empleó hexanos:acetato de etilo 4:1 para proporcionar 1.63 g (16%) adicionales para un rendimiento total de 93%. ^1H RMN (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, $J_o = 8.7$, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 6.87 (d, 1 H, $J_o = 8.7$ Hz, ArH_6), 5.34 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.68 (s, 3 H, CHCO_2CH_3), 3.66 (s, 3 H, CNCO_2CH_3); Espectro de Masa: calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5+\text{H}]^+$ m/z teórico = 344, 346; Observado. 344, 346.

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

Se calentó Dow-Therm (175 mL) a 244 °C y se adicionó el dimetil éster del ácido 2-(2-bromo-4-metoxi- fenilamino)-but-2-enodioico (9.50 g, 27.6 mmol) como un sólido en porciones durante 7 minutos mientras se mantiene una temperatura de 230-240 °C. La mezcla de reacción café se calentó a 240-245 °C por 45 minutos y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Un precipitado amarillo se formó por el enfriamiento. Aproximadamente se adicionaron 100 mL de hexanos a la mezcla y los sólidos se separaron por filtración, se lavó con hexanos adicionales, y se secó bajo alto vacío para producir el producto como un sólido amarillo (6.73 g, 78%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO, d6) δ 12.01 (s, 1 H, NH), 7.86 (d, 1 H, Jm = 2.7 Hz, ArH₅), 7.52 (s, 1 H, C=CH), 7.48 (d, 1 H, Jm = 2.7 Hz, ArH₇), 3.93 (s, 6 H, OCH₃ y CO₂CH₃) ; Espectro de Masa: calculado para [C₁₂H₁₀BrNO₄+H]⁺ m/z teórico = 312,314 ; Observado. 312,314.

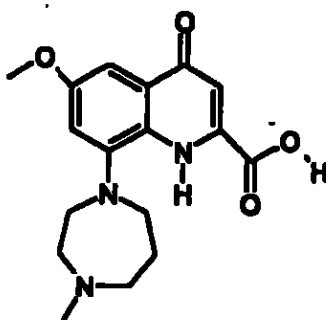
Ejemplo de Referencia 24c: Metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico.

Una solución café del 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 pirolidinona se trató con hidruro de sodio (dispersión en aceite 60%, 1.028 g, 25.7 mmol). Se observaron evolución de gas y calentamiento. La reacción se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno.

La adición de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5.00 mL, 28.3 mmol) resultó en una solución café brillante ligeramente turbia. Después 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 de color crema se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo alto vacío para producir el producto como un sólido de color crema (9.70 g, rendimiento cuantitativo). ^1H RMN (300 MHz, DMSO, d_6) δ 7.976 (d, 1H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_7), 7.79 (s, 1H, C = 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, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); Espectro de Masa: calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5\text{Si}+\text{H}]^+$ m/z teórico = 442, 444; Observado 442, 444.

Ejemplo de Referencia 25



Preparación del 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-8-(4-metil-[1, 4]diazepan-1-il)-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico.

A una solución clara de color 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-metilhomopiperazina (0.32 mL, 2.57 mmol), y tamices 4A en 30 mL de tolueno anhidro se adicionaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (43.8 mg, 0.048 mmol) y BINAP (169.8 mg, 0.27 mmol). La solución color vino resultante se trató con carbonato de cesio (1.124 g, 3.45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a

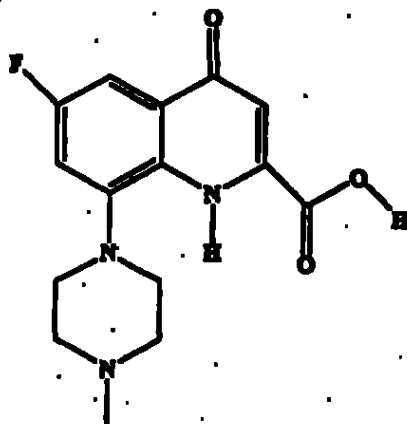
reflujo bajo nitrógeno por 21 horas. La mezcla de reacción verde claro se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílica gel empleando un gradiente de 95:5 a 40:60 de cloruro de metileno:metanol para producir el producto deseado como una espuma amarilla (1.004 g, 92%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO, d_6) δ 7.67 (s, 1 H, ArH₃), 6.94 (d, 1H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH₅), 6.66 (d, 1 H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH₇), 5.60 (s, 2H, OCH₂O), 3.94 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (t, 2 H, $J = 8.0$ Hz, OCH₂CH₂Si), 3.75 (bs, 4 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃ & ArNCH₂CH₂N-CH₃), 3.45 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.31 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.83 (s, 3H, NCH₃), 2.28 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 0.92 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, OCH₂CH₂Si), -0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃). Espectro de Masa: calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}+\text{H}]^+$ m/z teórico = 476; Observado. 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 clara 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 3:1:1 de tetrahidrofurano:metanol:agua se adicionó 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 por 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró y se secó bajo alto vacío para producir una espuma naranja. ^1H RMN (300 MHz, DMSO, d_6) δ 11.06 (s, 1 H, NH), 7.53 (s, 1 H, C = CH), 7.00 (d, 1 H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH₅), 6.70 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH₇), 4.05-3.99 (m, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.68-3.60 (m, 2H,

ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.54-3.47 (m, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.41-3.26 (m, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.82 (d, 3H, J = 4.8 Hz, NCH₃), 2.46-2.41 (m, 1H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.30-2.25 (m, 1H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃); Espectro de Masa: calculado para [C₁₇H₂₁N₃O₄+H]⁺ m/z teórico = 332; Observado. 332.

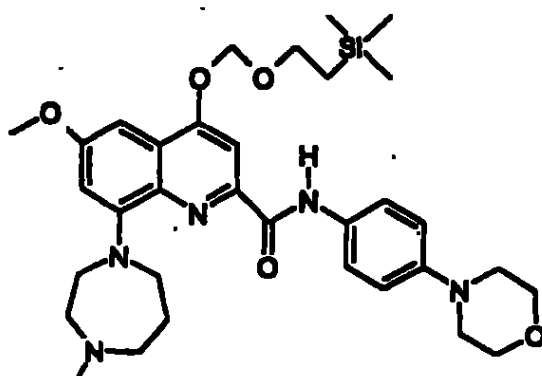
Ejemplo de Referencia 26



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

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

Ejemplo de Referencia 27



Preparación 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 27a: Ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

A una solución café clara 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 3:1:1 de tetrahidrofurano:metanol:agua se 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 vertió en agua. La solución se acidificó hasta pH 2 con HCl 1N y los sólidos resultantes se separaron por filtración. Los sólidos fueron luego suspendidos en metanol y filtrados para producir el producto deseado (2.6732 g, 80%). Se obtuvieron 0.5768 g (17%) adicionales de producto a partir de filtrados en metanol. ^1H RMN (300 MHz, DMSO, d_6 , TFA Shake) δ 7.86 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 7.55 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_7), 7.32 (s, 1 H, $\text{C} = \text{CH}$), 3.94 (s, 3 H, OCH_3); Espectro de Masa: calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrNO}_4 + \text{H}]^+$ m/z teórico = 298,300; Observado. = 298,300.

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

A una suspensión amarilla de ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 27a) (3.446g, 11.56mmol), TBTU (9.039 g, 28.15 mmol), y HOBt (3.757 g, 27.8 mmol) en 100 mL de dimetilformamida se adicionaron 4-morfolinoanilina (2.733 g, 15.3 mmol) y diisopropil etil amina (8.2 mL, 50.2 mmol).

La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 16 horas tiempo durante el cual la reacción se tornó café verdosa y se formó una gran cantidad de precipitado. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con dimetilformamida, agua, y metanol. El secado bajo alto vacío produjo el producto deseado como un sólido amarillo (3.09 g, 58%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO, δ) 12.13 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 7.90 (d, 1H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_5), 7.68 (d, 2H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH_2 & H_6), 7.63 (s, 1H, $\text{C} = \text{CH}$), 7.51 (d, 1H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH_7), 7.00 (d, 2H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH_3 & H_5'), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.10 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); Espectro de Masa: calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$ m/z teórico = 458,460 ; Observado. = 458,460.

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

Una suspensión amarilla de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-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 en aceite 60%, 0.410 g, 10.24 mmol). Se observó la evolución de gas y calentamiento y la suspensión se tornó café claro y casi clara. La reacción se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La adición del cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1.6 mL, 9.1 mmol) resultó en una solución café más clara, ligeramente turbia. Después de 4.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en 300 mL agua, se agitó por 15 minutos y entonces se almacenó a 0 °C durante toda la noche. Los sólidos se separaron mediante filtración, suspendidos en metanol, filtrados nuevamente, y se secó bajo alto vacío para producir el

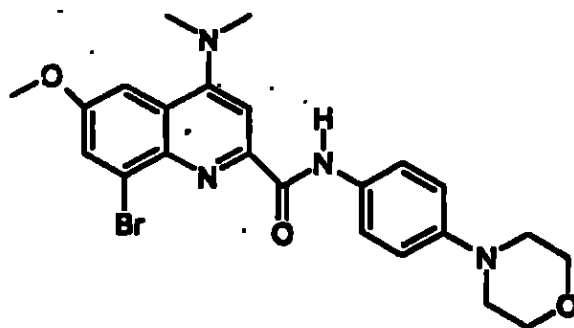
producto como un sólido amarillo (3.190 g, 80%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO, d_6) δ 10.18 (s, 1H, C(O)NH), 7.95 (d, 1 H, $J_m = 2.4$ Hz, ArH₇), 7.83 (s, 1H, ArH₃), 7.69 (d, 2H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH₂ & H₆), 7.51 (d, 1H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH₅), 7.00 (d, 2H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH₃ & H₅), 5.69 (s, 2 H, OCH₂O), 3.95 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, OCH₂CH₂Si), 3.75 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz, OCH₂CH₂N), 3.10 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz, OCH₂CH₂N), 0.94 (t, 2 H, $J = 8.0$ Hz, OCH₂CH₂Si), -0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃); Espectro de Masa: calculado para [C₂₇H₄BrN₃O₅Si+H]⁺ m/z teórico = 588,590 ; Observado. = 588, 590.

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

A una suspensión verde-amarilla de ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 27c) (4-morfolin-4-il-fenil)-amida (1.155 g, 1.96 mmol), N-metil homopiperazina (0.39mL, 3.14 mmol) y tamices 4A en 30 mL de tolueno anhidro se adicionaron Pd₂(dba)₂ (90.0 mg, 0.098 mmol) y BINAP (0.358 g, 0.58 mmol). La mezcla café rojiza resultante se tomó de un color más claro por el tratamiento con carbonato de cesio (2.544 g, 7.81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno por 17 horas. La solución café clara se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y luego se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílica gel empleando un gradiente lento de 95:5 a 50:50 de cloruro de metileno:metanol para producir el producto deseado (0.989 g, 81%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO, d_6) δ 9.88 (s, 1 H, NH), 7.73 (s, 1H, ArH₃), 7.68 (d, 2H, $J_o = 8.9$ Hz, ArH₂ & H₆), 7.00 (d, 2H, $J_o = 8.9$ Hz, ArH₃ & H₅), 6.94 (d, 1H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH₅), 6.66 (d, 1H, $J_m = 2.7$ Hz,

ArH₇), 5.62 (s, 2H, OCH₂O), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (t, 2H, J = 8.0 Hz, OCH₂CH₂Si), 3.73 (t, 4H, J = 4.7 Hz, OCH₂CH₂N), 3.63 (t, 2H, J = 5.9 Hz, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 3.33 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.09 (t, 4H, J = 4.7 Hz, OCH₂CH₂N), 2.97 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 2.69 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.35 (s, 3H, NCH₃), 2.09 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 0.94 (t, 2H, J = 8.0 Hz, OCH₂CH₂Si), -0.03 (s, 9 H, Si(CH₃)₃); Espectro de Masa: calculado para [C₃₃H₄₇N₅O₅Si+H]⁺ m/z teórico = 622; Observado. = 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 del 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 dimetilformamida catalítica (3 gotas). La mezcla de reacción burbujeó vigorosamente y se tornó más clara. La reacción se calentó a reflujo por 2

12E

horas, enfriada a temperatura ambiente, y se concentró a un sólido amarillo pálido (mantenido bajo nitrógeno).

A una solución amarilla del cloruro del ácido en 20 mL de cloruro de metileno se adicionó 4-morfolinoanilina (0.347 g, 1.94 mmol) y diisopropiletilamina (1.0 mL, 6.1mmol). La solución se tornó naranja y se observó evolución de gas. Dentro de 30 minutos, comenzaron a precipitar sólidos a partir de la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración y se secó bajo alto vacío para producir el producto deseado (0.406 g, 49%). ^1H RMN (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, Jm = 2.7 Hz, ArH₇), 7.70 (d, 2 H, Jo = 9.0 Hz, ArH₂ & H₆), 7.56 (d, 1 H, Jm = 2.7 Hz, ArH₅), 7.01 (d, 2 H, Jo = 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); Espectro de Masa: calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrClN}_3\text{O}_3+\text{H}]^+$ m/z teórico = 476, 478 ; Observado. = 476, 478.

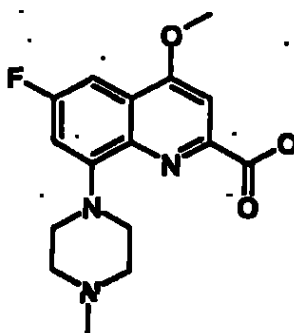
Ejemplo de Referencia 28b: (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4-dimetilamino-6-metoxi-quinolin-2-carboxílico.

Una solución de (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 75-80 psi ($5.17 \times 10^5 - 5.51 \times 10^5$ Pa) y se mantuvo a aproximadamente 60 psi (4.13×10^5 Pa). 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 sílica gel empleando un gradiente de 100:0 a 95:5 de cloruro de

123

metileno:metanol produjo el producto limpio (0.142 g, 92%). ^1H RMN (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, 2H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH₂ & H₈), 7.60 (s, 1 H, ArH₃), 7.41 (d, 1H, $J_m = 2.7$ 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); Espectro de Masa: calculado para [C₂₁H₁₉BrClN₃O₃+H]⁺ m/z teórico = 485,487 ; Observado. = 485,487

Ejemplo de Referencia 29



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

Ejemplo de Referencia 29a: Metil éster del ácido 8-bromo-6-fluoro-4-metoxi-quinolin-2-carboxílico.

Dentro de un balón de fondo redondo de tres bocas de 150 mL equipado con un condensador para reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno son colocados 2.0 g (6.76 mmol, 1.0 equiv.) del metil éster del ácido 8-bromo-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico. Este material es entonces disuelto en 50 mL de NMP. Posteriormente, 300 mg (7.44 mmol, 1.1 equiv.) de una dispersión de hidruro de sodio en aceite al 60% es agregada cuidadosamente en porciones a la solución a temperatura ambiente.

Se desarrolla entonces un color amarillo, indicando que la formación del anión ha ocurrido, con evolución de hidrógeno.

Se continuó la agitación de la solución del anión durante una hora, luego se adicionaron 1.14 g, 500 μ L (8.04 mmol, 1.2 equiv.) de yodometano por medio de una jeringa. Se permitió a la mezcla reaccionar por dos horas adicionales, luego es enfriada cuidadosamente con 20 mL de agua. Los sólidos, que precipitan después de la dilución en 1L de agua, son recolectados por filtración, luego lavados con agua para obtener el material O metilado puro como 2.1 g (98%) de un sólido incoloro.

Espectro de Masa: calculado para $[C_{12}H_9BrFNO_3+H]^+$ m/z teórico = 314, 316;
Observado. = 314, 316

De manera alternativa, dentro de un balón de fondo redondo de 3 bocas de 100mL equipado con un condensador para reflujo, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético se colocaron 350 mg (1.17 mmol, 1.0 equiv.) del metil éster del ácido 8- bromo-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico y 242 mg (1.75 mmol, 1.5 equiv.) de K_2CO_3 . Este material es suspendido en 20 mL de DMSO luego calentado a 70 °C por 1 hr. La formación del anión es aparente cuando la mezcla se torna turbia. Se permite a la mezcla enfriar a 35 °C luego se adicionan 331 mg, 145 μ L (2.33 mmol, 2.0 equiv.) de yoduro de metilo y la agitación es continuada durante 2 hr. Al final de este tiempo se determinó si la reacción es completa mediante LC/MS. Después de la terminación la mezcla es vertida en 200 mL de agua y los sólidos que se forman son recolectados mediante filtración y lavados con agua para obtener 340 mg (93%) del producto O-metilado después de secar.

123

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

Dentro de un balón de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL equipado con un condensador para reflujo, agitador magnético y una entrada de nitrógeno se adicionaron 2.1 g (6.68 mmol, 1.0 equiv.) de metil éster del ácido 8-bromo-6-fluoro-4-metoxi-quinolin-2-carboxílico (referencia de ejemplo 29a) (122 mg, 0.134 mmol, 0.02 equiv.) de trisdibencilidenacetona dipaladio, 499 mg (0.802 mmol, 0.12 equiv.) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico y 1 g de tamiz molecular 4^a y 80 mL de tolueno seco. A la suspensión agitada se adicionan luego 736 mg, 815 μ L, (7.35 mmol, 1.1 equiv.) de 1-metilpiperazina, seguidos por 3.05 g (9.35 mmol, 1.4 equiv.) de carbonato de cesio. La mezcla es entonces calentada a 80°C por 36 horas. Al final de este tiempo la finalización se monitoreó por análisis de una alicuota por LC/MS. Cuando se determinó que la reacción se completó se enfrió a temperatura ambiente entonces se filtro a través de un tapón de celita, para remover sólidos de los productos. Se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de 5 a 20% de metanol en cloruro de metileno como eluyente para producir 2.0 g (90%) del producto deseado.

Espectro de masas.: calculado para $[C_{17}H_{20}FN_3O_3+H]^+$ Téorico m/z = 334; Observado = 334.

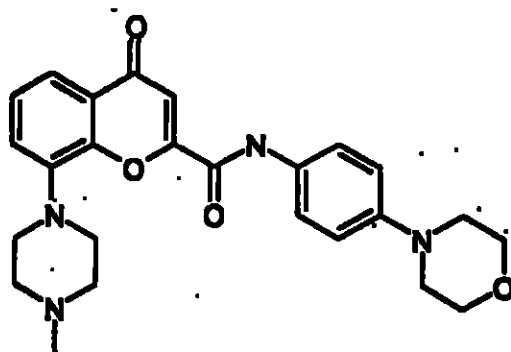
Ejemplo de Referencia 29c: Acido 6-fluoro-4-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico

Dentro de un frasco erlenmeyer de 125 mL que contiene 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)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de

126

Referencia 29b). A esta solución se adicionó con agitación 30 mL de agua en la cual se disolvieron 291 mg (6.9 mmol, 1.1 equiv.) de hidróxido de litio monohidratado. Se permitió a esta solución reaccionar por 1 hr luego se enfrió rápidamente con 10 mL de solución HCl 2N. La solución es entonces filtrada y los sólidos se lavaron con 10 mL de solución HCl 0.5 N. Los filtrados combinados son entonces concentrados para obtener 2.15 g, (95%) del producto sólido amarillo como la sal clorhidrato. Espectro de Masa: calculado para $[C_{18}H_{18}FN_3O_3+H]^+$ m/z teórico = 320; Observado. = 320

Ejemplo 1



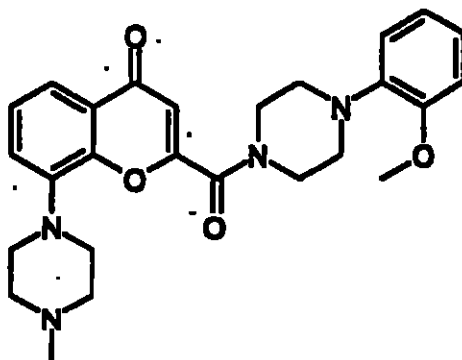
8-(4-metil-1-piperazinil)-N-[4-(4-morfolinil)fenil]-4-oxo-4H-cromen-2-carboxamida.

Se suspendió clorhidrato del ácido 8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) (400 mg, 1.23 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) y se adicionó trietilamina (0.69 ml, 4.92 mmol) para obtener una solución clara. Se adicionaron los siguientes en orden: 1-hidroxibenzotriazol (HOBt (205 mg, mol)), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-pentametileno-uronio (TBTU (435 mg, 3.1 mmol)) luego 4-(dimetilamino)piridina (25mg). Después de agitar por 5 minutos a temperatura ambiente, 4-(4-morfolinil)anilina (Ejemplo de Referencia 21) (220 mg, mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura

ambiente. La solución se concentró al vacío, los remanentes fueron repartidos entre cloroformo/bicarbonato de sodio saturado, extraídos (x3) con cloroformo, secados (MgSO_4) y concentrados al vacío para obtener el producto crudo.

La cromatografía sobre sílica (malla 230-400 ASTM) y la elución con acetato de etilo seguido por 2.5-5% metanol/cloroformo produjo 190 mg (% rendimiento) de 8-(4-metil-1-piperazinil)-N-[4-(4-morfolinil)fenil]-4-oxo-4H-benzocromen-2-carboxamida como un sólido amarillo (p.f. 217-218° descomposición y fundido 244-247°C). LC/MS ($M+1$) m/z = 449.

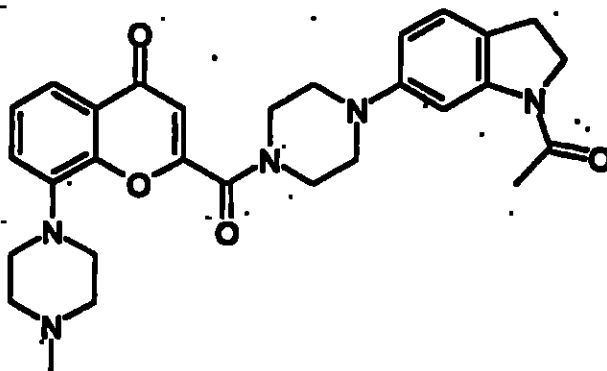
Ejemplo 2



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

Este compuesto se preparó a partir de clorhidrato de ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina comercialmente disponible (Aldrich) por medio del mismo procedimiento empleado en el ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. MS($M+H$) m/z = 463.

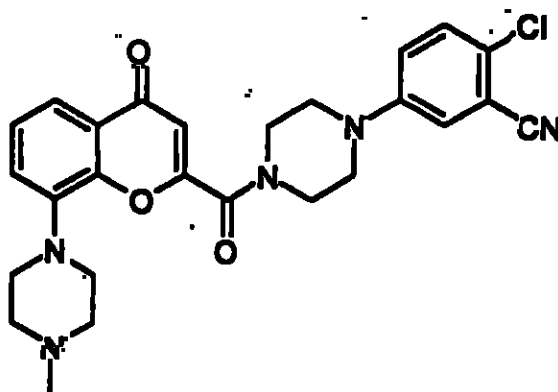
Ejemplo 3



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.

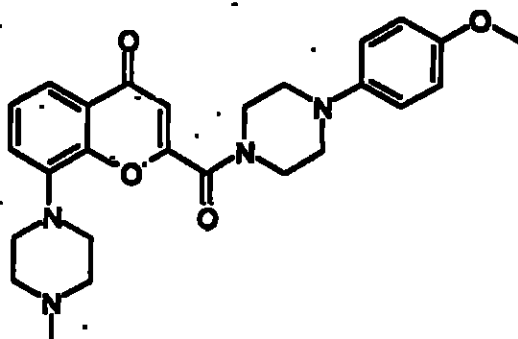
Este compuesto se preparó a partir de clorhidrato de ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 1-(6-piperazin-1-il-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (Ejemplo de Referencia 8) como se preparó en el Ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 516.

Ejemplo 4



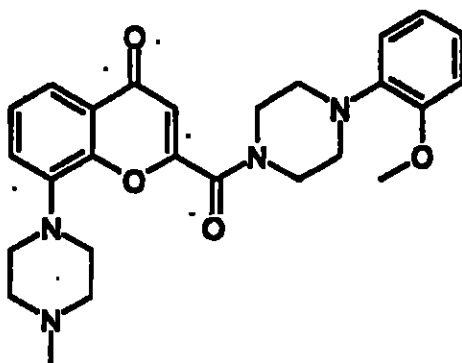
2-cloro-5-(4-{1-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-chromen-2-il]-metanoil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo.

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 8-(4-metil-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 y se produjo 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-4-ona.

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 1-(4-metoxi-fenil)-piperazina comercialmente disponible (Aldrich) como se preparó en el Ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 463.

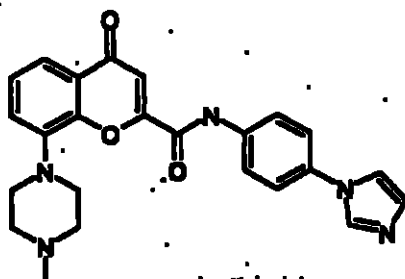
Ejemplo 6

(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 a partir 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 comercialmente disponible (Maybridge) como

se preparó en el Ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 420.

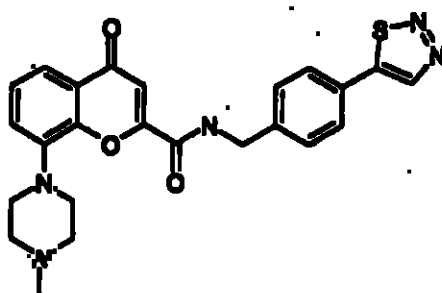
Ejemplo 7



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

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 4-imidazol-1-il-fenilamina comercialmente disponible (Aldrich) como se preparó en el Ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 430.

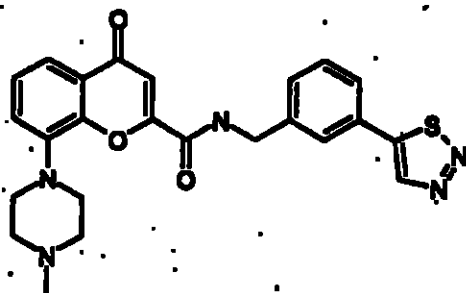
Ejemplo 8



(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 a partir 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]tiadiazol-5-il-fenilamina (Ejemplo de Referencia 10) como se preparó en el Ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 448.

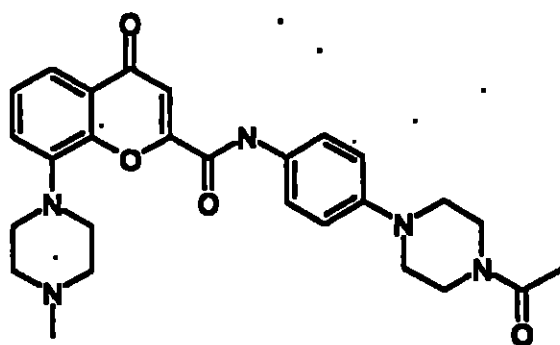
Ejemplo 9



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

Este compuesto se preparó a partir 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]tiadiazol-5-il-bencilamina comercialmente disponible (Maybridge) como se preparó en el Ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 462.

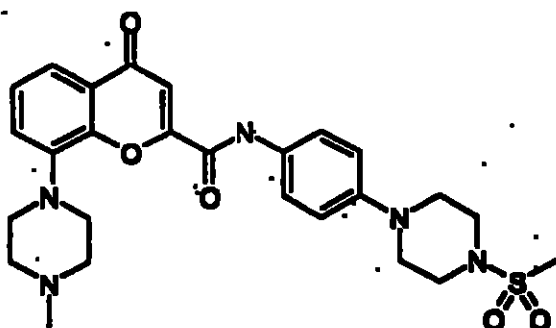
Ejemplo 10



[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 a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 499.

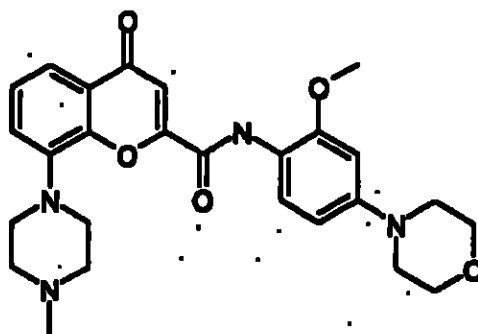
Ejemplo 11



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

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 4-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-fenilamina (Ejemplo de Referencia 12) como se preparó en el Ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) m/z = 526.

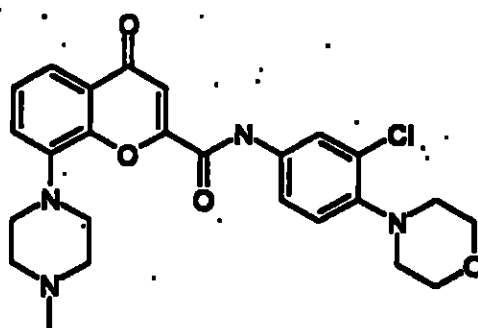
Ejemplo 12



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

Se disolvieron 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 (0.225 g, 0.7 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0.01 g, cantidad catalítica), trietilamina (0.15 mL, 1.04 mmol), y 2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina comercialmente disponible (SALOR) (0.08 g, 0.38 mmol) en dimetilformamida (2.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (150 mL) y la mezcla resultante se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró bajo vacío y se trituró con éter para producir un sólido amarillo (85 mg, 54%). LCMS: m/z = 480.3

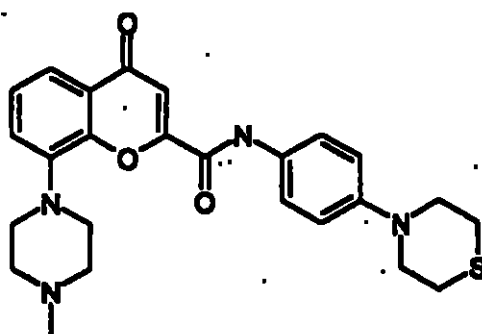
Ejemplo 13



(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 a partir 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 comercialmente disponible (Maybridge) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (110 mg = 73%), LCMS-m/z = 483.5

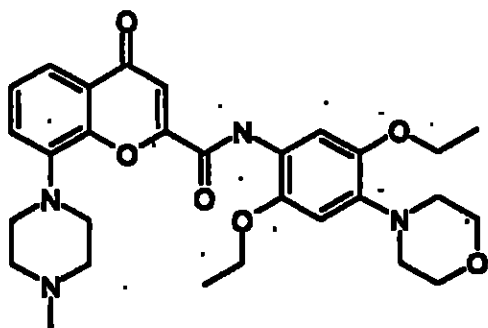
Ejemplo 14



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

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. (55 mg = 38%), LCMS-m/z = 465.5

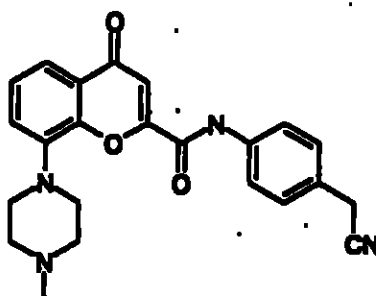
Ejemplo 15



(2,5-diethoxy-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 2,5-diethoxy-4-morpholin-4-yl-phenylamina comercialmente disponible (Aldrich) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (80 mg = 50%), LCMS-m/z = 537.6

Ejemplo 16

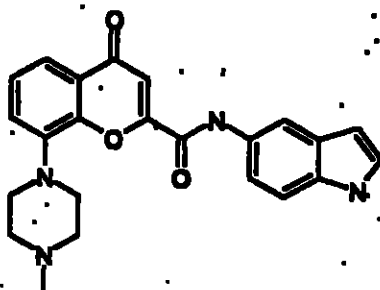


(4-cianometil-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 comercialmente disponible (Aldrich) como se preparó

en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (65 mg = 54%), LCMS-m/z = 403.5

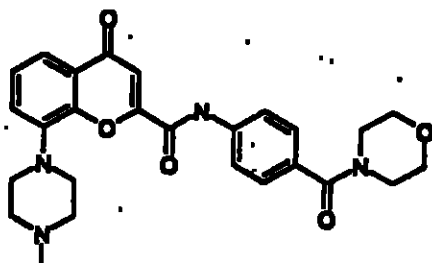
Ejemplo 17



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

Este compuesto se preparó a partir 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 comercialmente disponible (Aldrich) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo . (35 mg = 29%), LCMS-m/z = 401.6

Ejemplo 18

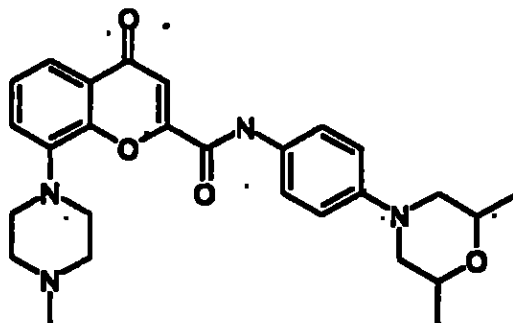


[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil]-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) y 1-

(4-amino-fenil)-1-morfolin-4-il-metanona (Ejemplo de Referencia 14) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (21 mg = 15%), LCMS-m/z = 477.6

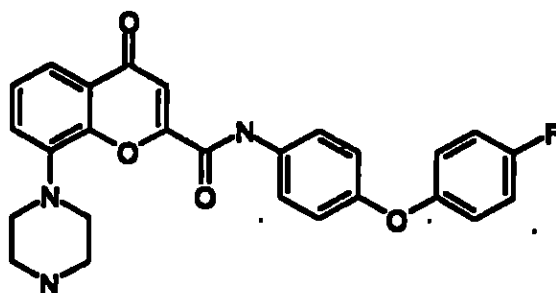
Ejemplo 19



[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 a partir 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 comercialmente disponible (Maybridge) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (60 mg = 42%), LCMS-m/z = 477.6

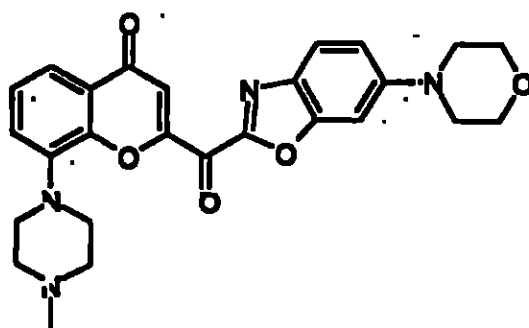
Ejemplo 20



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

Este compuesto se preparó a partir 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 comercialmente disponible (Maybridge) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (110 mg = 77%), LCMS-m/z = 475.6

Ejemplo 21

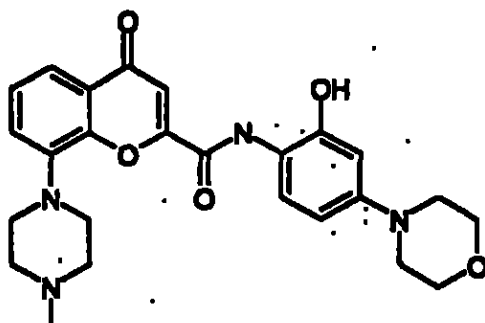


8-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(6-morfolin-4-il-benzoxazol-2-il)-cromen-4-ona.

Se colocó el clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) (0.532 g, 1.85 mmol) en un frasco de 3 bocas de 25 mL bajo nitrógeno y se trató con PPA (6 g). La mezcla fue entonces tratada con el intermediario preparado 4-amino-3-hidroxifenilmorfolina (0.43 g de aprox. 85% de pureza, aprox. 2 mmol). Se agitó la mezcla y se calentó en un baño de aceite hasta 205 °C por 3 horas para obtener un líquido oscuro. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se trató con 10 mL de agua para obtener una solución oscura. La solución fue neutralizada lentamente con hidróxido de sodio acuoso 1N hasta pH aprox. 7 mientras se formó un sólido. El sólido se recolectó, se lavó varias veces con

agua, se secó con aire, y se secó al vacío a temperatura ambiente para obtener 0.65 g de un sólido oscuro. La TLC (10% de MeOH en CHCl_3 sobre SiO_2) enseñó 2 componentes mayoritarios a R_f aprox. 0.5 y varios componentes minoritarios a un R_f más bajo. El sólido fue triturado con bicarbonato de sodio acuoso saturado a temperatura ambiente. Se filtró, se lavó varias veces con agua, y se secó con aire para obtener 0.65 g de un sólido gris oscuro. La TLC enseñó los mismos componentes vistos previamente. El análisis espectral de masas enseñó $m/e = 447$ mediante CI de ion positivo y $m/e = 446$ mediante CI de ion negativo. Se disolvió el sólido en 2% de metanol en cloroformo y se cromatografió sobre una columna de sílica gel Megabond Elute (10 g de SiO_2) empleando 2% de metanol en cloroformo. El componente amarillo de R_f ligeramente más rápido se concentró para obtener 0.0188 g de un sólido amarillo. El análisis espectral de masas CI mostró un $m/e = 447$ como el pico base mediante CI de ion positivo. El sólido se recrystalizó en metanol para obtener 0.0178 g de un sólido amarillo con punto de fusión de 158.1-158.8 °C. Los análisis de RMN protónica (CDCl_3) y espectral de masas CI fueron consistentes para el producto deseado ($m/z = 447$ pico base mediante CI de ion positivo y $m/z = 446$ pico base mediante CI de ion negativo).

Ejemplo 22

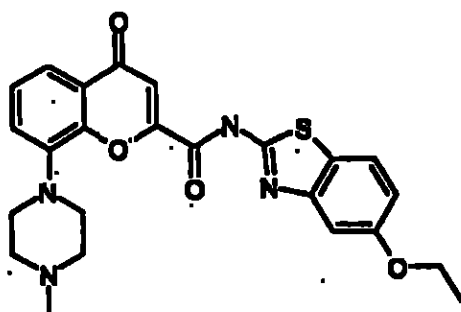


(2-hdroxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Se colocó clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1) (0.3768 g, 1.16 mmol) en un frasco de 3 bocas de 100 mL bajo nitrógeno y se disolvió en 20 mL de DMF. Se trató la solución con trietilamina (0.49 mL, 3.5 mmol) seguido por hidrato de HOBT (0.36 g, 2.3 mmol) seguido por TBTU (0.74 g, 2.3 mmol) y luego seguido por DMAP (0.020 g). Se agitó la mezcla por 10 minutos y luego se trató con 4-amino-3-hidroxi-fenilmorfolina (Ejemplo de Referencia 21) (0.228 g, 1.17 mmol). Se agitó la mezcla por 15 minutos y luego se trató con trietilamina (0.17 mL, 1.2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 42 horas y luego se añadió a una solución de 50 mL de bicarbonato de sodio acuosa saturada y 50 mL de agua. Se extrajo la mezcla 4 veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener 0.834 gramos de un aceite púrpura. Se disolvió el aceite en 2 por ciento metanol en cloroformo y se colocó en una columna de sílica gel (5.5 cm de diámetro por 10.5 cm de longitud) y se eluyó con 2 por ciento de metanol en cloroformo seguido por 5 por ciento de metanol en cloroformo. La fracción amarilla se concentró para obtener 0.2031 gramos de un sólido amarillo-naranja. El sólido se disolvió en metanol, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado medio, y se concentró a un volumen de pocos ml mientras el sólido se formaba. El sólido se filtró, se lavó con metanol, y se secó con aire para obtener 0.1613 gramos de un sólido tostado con P.F. de 248.4-249.6 °C. Los análisis de RMN protónica COSY y espectral de masas CI fueron

consistentes para el producto deseado ($m/z = 465$ mediante CI de ion positivo y $m/z = 463$ mediante CI de ion negativo).

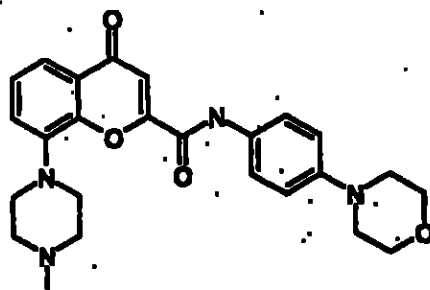
Ejemplo 23



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

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

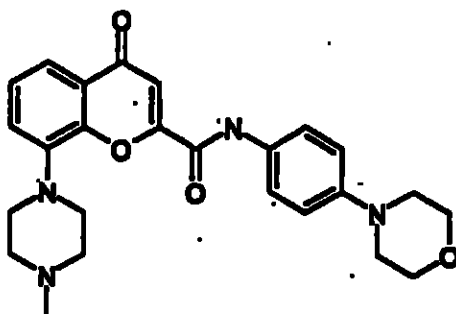
Ejemplo 24



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

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

Ejemplo 25



Metil-(4-morfolin-4-il-fenil)amida del ácido 8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

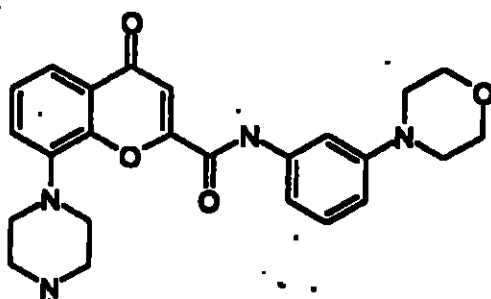
Se colocó (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 1) (0.1046 g, 0.2332 mmol) en un balón de fondo redondo de una sola boca de 10 mL bajo nitrógeno. Se disolvió el sólido en 2.8 mL de DMF anhidro. Se agitó la solución amarilla a temperatura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

La mezcla de reacción se concentró para remover la mayoría del DMF (baño a 35 °C; 0.5 mm) para obtener un semisólido oscuro. Se trató con unas pocas gotas de agua seguido por 10 mL de acetato de etilo. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener 0.0564 gramos de un vidrio amarillo. El vidrio se trituró con dietil éter, se filtró, y se

secó bajo alto vacío para obtener 0.0302 g de un sólido tostados con P.F. de 245.0-246.8 °C.

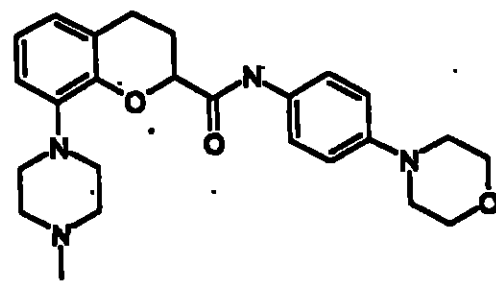
Los análisis de RMN protónica y espectral de masas CI fueron consistentes para el producto deseado (m/z = 463 mediante CI de ion positivo).

Ejemplo 26



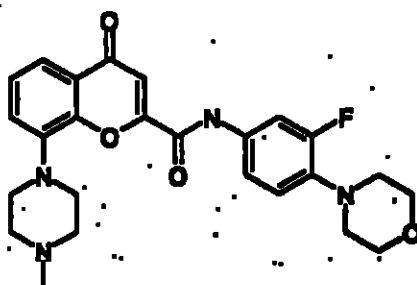
(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-píperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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) as como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo 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 a partir del clorhidrato del ácido 8-(4-cetil-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 y se produjo un sólido amarillo. (120 mg = 82%), LCMS-m/z = 474.5

Ejemplo 28

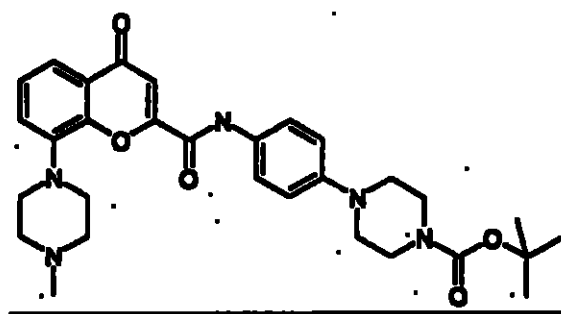
(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo.

(120 mg = 83%), LCMS-m/z = 467.6

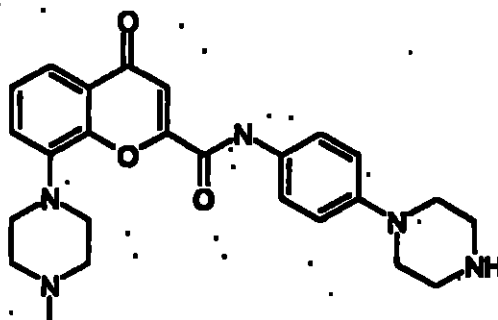
Ejemplo 29



Terc-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 a partir del clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 1) y terc-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo de referencia 17) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (260 mg = 53%), LCMS-m/z = 548.6

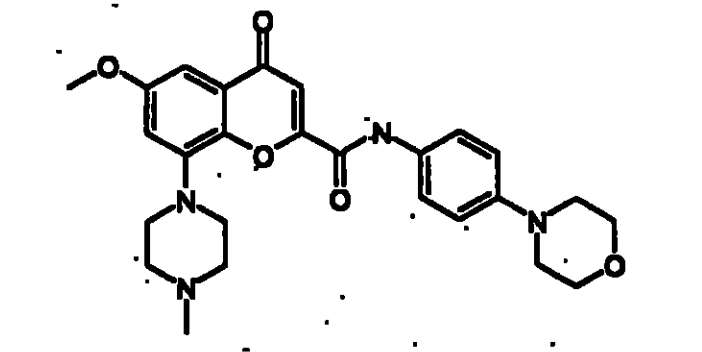
Ejemplo 30



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

ter-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 HCl gaseoso en forma lenta durante 2 minutos. Un sólido empezó a precipitar. Se adicionó metanol (3-4 mL) para disolver este sólido y se burbujeó HCl gaseoso durante otros 2 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y triturado con éter y secado bajo vacío para obtener un sólido de color tostado (100 mg, 76%). LCMS/m/z = 448.6

Ejemplo 31

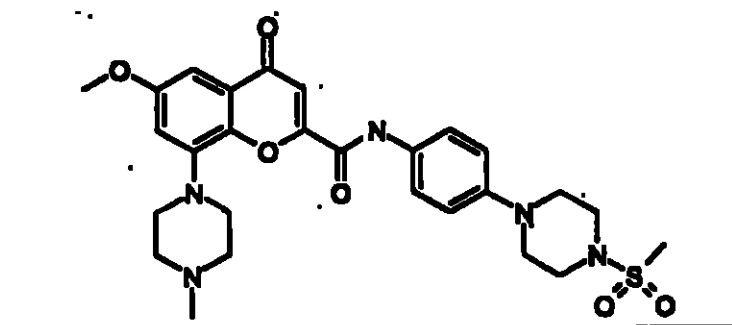


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico:

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 (2.6g, 17 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.05 g, catalítico) y 4-morfolin-4-il-anilina (1.66 g, 9.3 mmol) disponible comercialmente se disolvieron en dimetilformamida (100 mL). Se adicionó

triethylamina (3.5 mL, 25 mmol) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se repartió entre cloroformo (400 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró al vacío y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica y se eluyó con 2-5% de metanol en cloroformo y luego triturado con éter para producir un polvo amarillo. (1.6 g = 39%) LCMS- m/z = 479. 5 p.f. = 234-236°C.

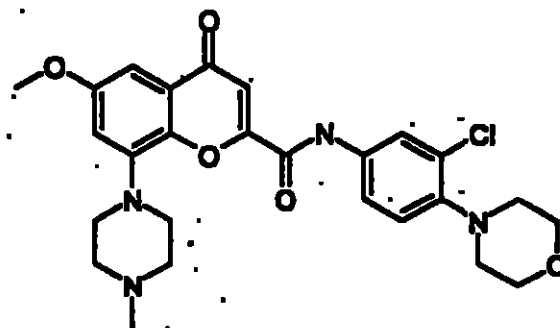
Ejemplo 32



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

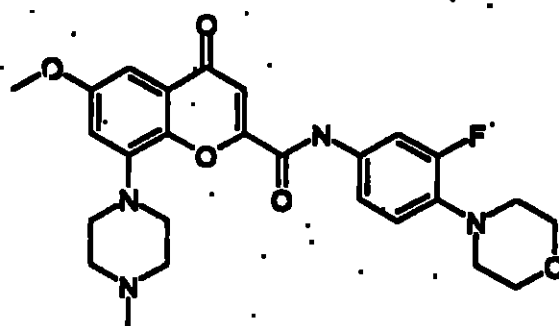
Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 2) y 4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenilamina (Ejemplo de referencia 12) como se preparó en el Ejemplo 1 y se produjo un sólido amarillo. GC/MS (EI,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

146

Ejemplo 33

(3-cloro-4-morfolin4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 (Maybridge) disponible comercialmente, como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (45 mg = 31 %) LCMS-m/z = 513.5

Ejemplo 34

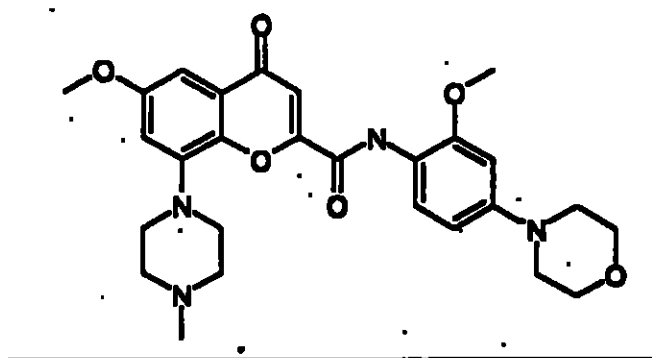
(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. (55 mg = 61%), LCMS-m/z = 497.5

147

Ejemplo 35

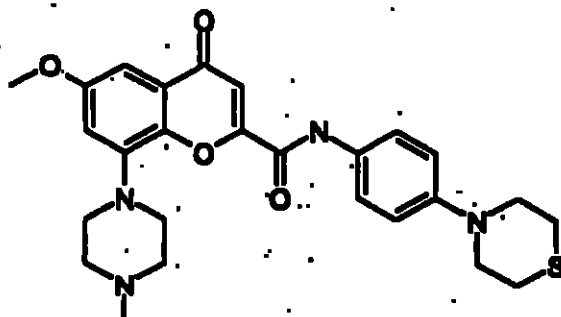


(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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) disponible comercialmente, como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (55 mg = 38%), LCMS-m/z = 510.5

Ejemplo 36

148

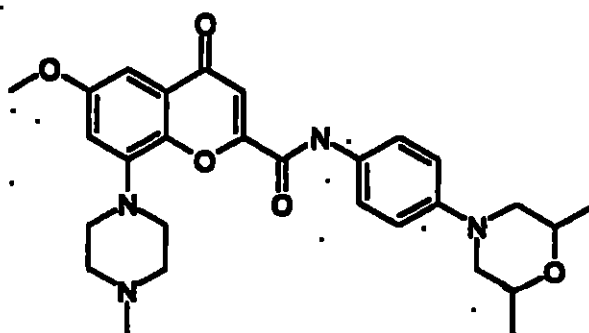


(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo.

(99 mg = 71%), LCMS-m/z = 495.5

Ejemplo 37



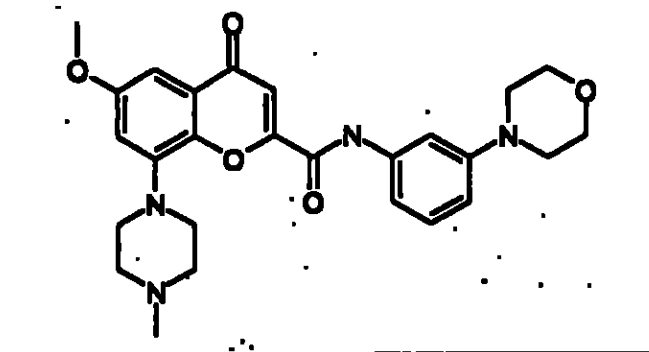
[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. (70 mg = 49%), LCMS-m/z = 507.5

149

Ejemplo 38

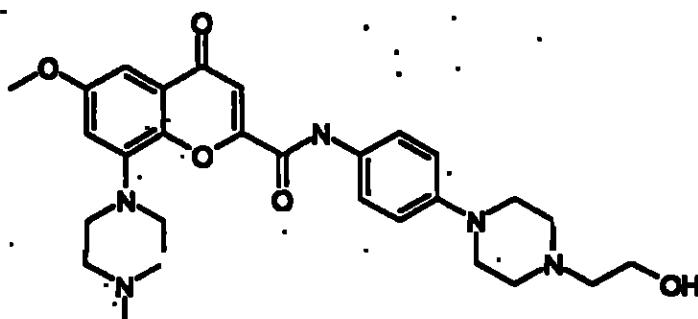


(3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 2) y 3-morfolin-4-il-fenilamina (Ejemplo de referencia 18) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo.

(80 mg = 60%), LCMS-m/z = 479.5

Ejemplo 39

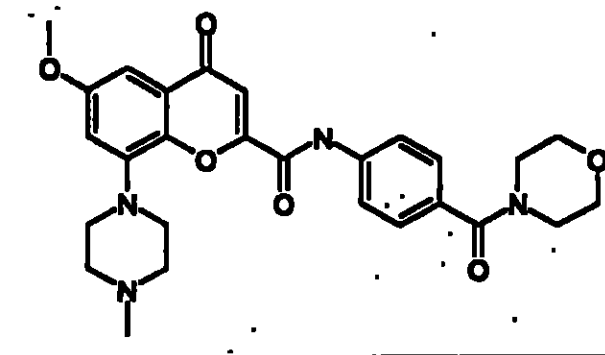


{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

150

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 2) y 2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-yl]-etanol (Ejemplo de referencia 19) como se preparó en el Ejemplo 12 y se produjo un sólido amarillo. (80 mg = 60%). p.f. = 211. 5-212.2 (centígrados.), MS - pico base a m/z = 492 para ión positivo y m/z = 490 para ión negativo Cl

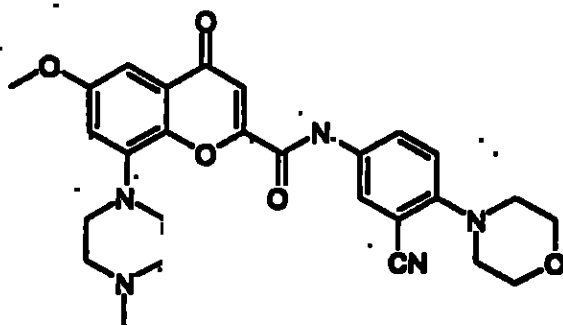
Ejemplo 40



[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 a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. (170 mg = 80%), LCMS- m/z = 507.5

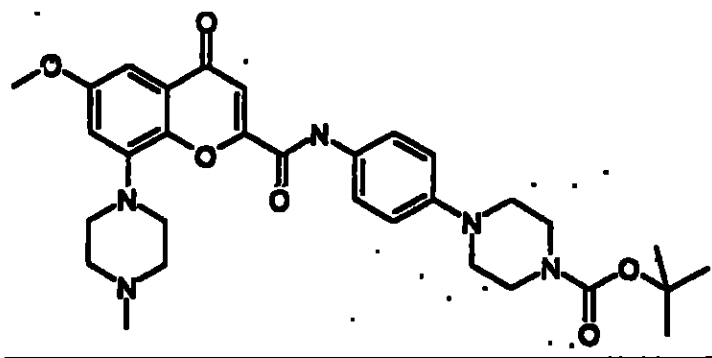
151

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 a partir 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 y se produjo un sólido amarillo.

(120 mg = 57%), LCMS-m/z = 504.5

Ejemplo 42

Ester ter-butílico 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

152

en un balón de tres bocas de 250 mL bajo nitrógeno y se disolvió en 50 mL de DMF. La solución se trató con trietilamina (1.22 mL, 8.79 mmol) seguida por hidrato de HOBT (0.90 g, 5.9 mmol) seguido por TBTU (1.88 g, 5.9 mmol) y luego seguido por DMAP (0.056 g, 0.46 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se trató con terc-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 esta se trató con trietilamina (0.41 mL, 2.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa), baño a 45°C) para obtener un líquido oscuro. El concentrado se trató con 80 mL de bicarbonato de sodio acuoso concentrado y extraído con acetato de etilo para formar un sólido amarillo suspendido en la fase orgánica. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter, se lavó con agua, se secó al vacío (presión de 0.1 mm Hg (13.332 Pa); 25°C) para obtener 0.36 gramos de un sólido amarillo, p.f. = 232.3-232.8°C.

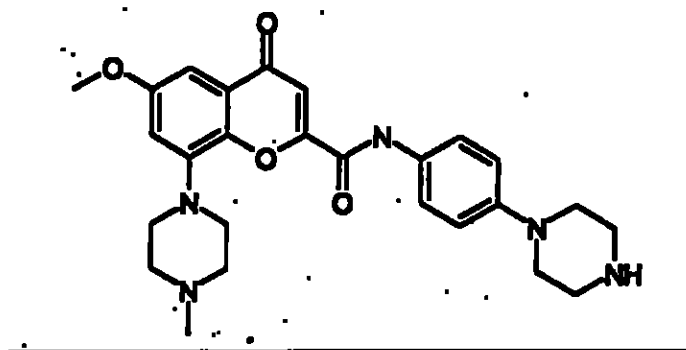
Análisis de RMN protónica y espectro de masas CI fueron consistentes para el producto deseado ($m/e = 578$ para ión positivo CI y $m/e = 576$ para ión negativo CI).

La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener 1.35 gramos de un semi-sólido oscuro. Se trituró con dietil éter y se permitió acentar a temperatura ambiente como un sólido formado. El sólido se filtró, lavado con dietil éter, y secado al vacío a temperatura ambiente para obtener 0.4816 gramos de un sólido amarillo. El análisis de espectro de masas CI fue

consistente para el producto deseado ($M/Z = 578$ para ión positivo Cl^- y $M/Z = 576$ para ión negativo Cl^-).

153

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 terc-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 (Ejemplo 42) (0.792 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 obtener una solución oscura y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. 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 se formó un sólido amarillo. El sólido se filtró, lavado varias veces con agua, secado al aire y secado bajo alto vacío (presión de 0.1 mm Hg (13.332 Pa)) para obtener 0.493 gramos de un sólido amarillo, p.f. = 203.6-204. 7 °C.

Análisis de RMN protónica y espectro de masas CI fueron consistentes para el producto deseado ($m/z = 478$ para ión positivo CI y $m/z = 476$ para ión negativo CI).

154

Ejemplos 44-54

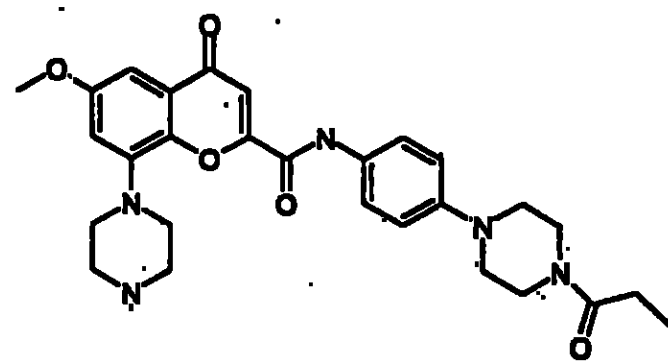
Los siguientes Ejemplos se prepararon en paralelo por la acilación de la (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) en un sintetizador Argonaut Quest.

La cadena lateral de piperazina se derivatiza de forma paralela y se utilizó once diferentes reactivos acilantes y sulfonantes disponibles comercialmente. Las resinas usadas fueron resinas de poliestireno amina. Argonaut Tech. Cada tubo Quest de 5 mL se cargo con 0.010 gramos (0.021 mmol) de la N-H piperazina inicial y 3 mL de cloruro de metileno seguidos por 4 equivalentes (0.08 mmol) de resina PS-DEA (resina PS diisopropilbenzilamina) para extraer el HCl. Cada tubo entonces se trató con un cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo, o isocianato (2 equivalentes de cada uno) seguido por un poco más de cloruro de metileno. Los tubos se sellaron bajo nitrógeno, y agitados durante 3 horas a temperatura ambiente. Las mezclas fueron entonces abiertas y tratadas con aproximadamente 4 equivalentes (0.08 mmol) de resina PS-trisamina (resina PS amina primaria) para eliminar cualquier exceso de reactivo acilante o sulfonante. Las mezclas se sellaron y se agitaron durante 1.5 horas y luego filtradas directamente en viales y concentradas para obtener los productos.

Los productos se caracterizaron por análisis HPLC espectro de masas y se encontró por HPLC que tienen pureza mayor del 90%. Los compuestos se sometieron a un ensayo de enlace al 5-HT_{1b} para determinar la selectividad y afinidad de enlace por el receptor de 5-HT.

155

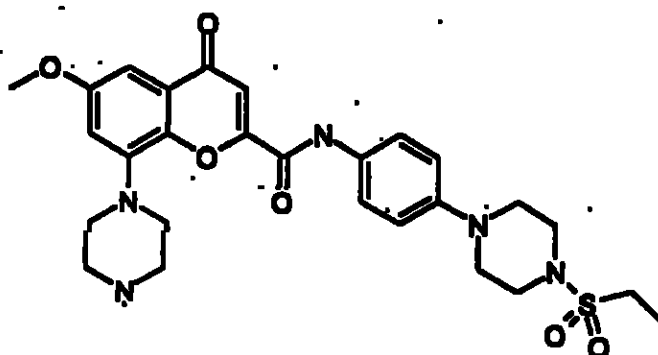
Ejemplo 44



[4-(4-propionyl-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 a partir de (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 propionilo disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente. MS - pico base a m/z = 534 para ión positivo Cl

Ejemplo 45

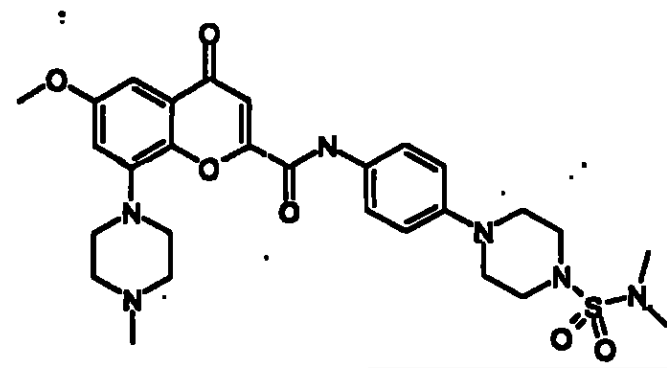


136

[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 para ión positivo Cl

Este compuesto se preparó a partir de (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 etanosulfonilo disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente.

Ejemplo 46

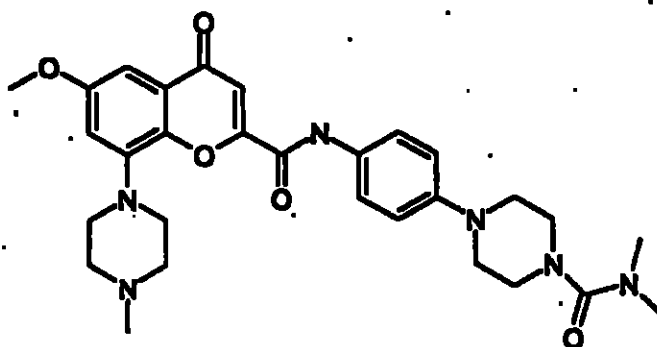


[4-(4-dimetil sulfamoil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir de (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 dimetilsulfamoil disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente. MS - pico base a m/z = 585 para ión positivo Cl

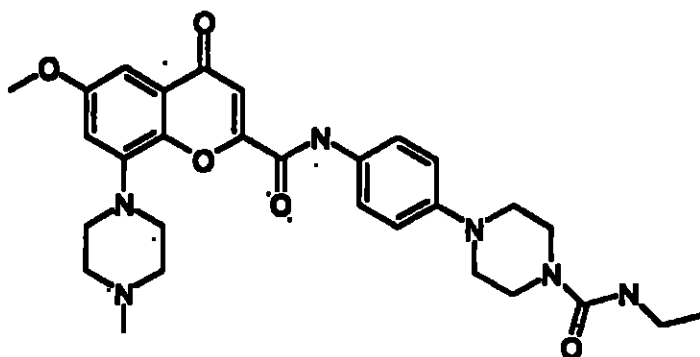
Ejemplo 47

157



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 a partir de (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 dimetilcarbamilo disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente. MS - pico base m/z = 549 para ión positivo Cl

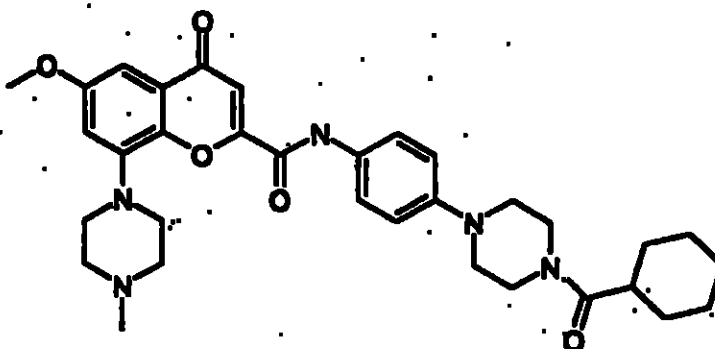
Ejemplo 48

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 a partir de (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo 43) e isocianato de etilo disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente.

MS - pico base a m/z = 549 para ión positivo Cl.

Ejemplo 49

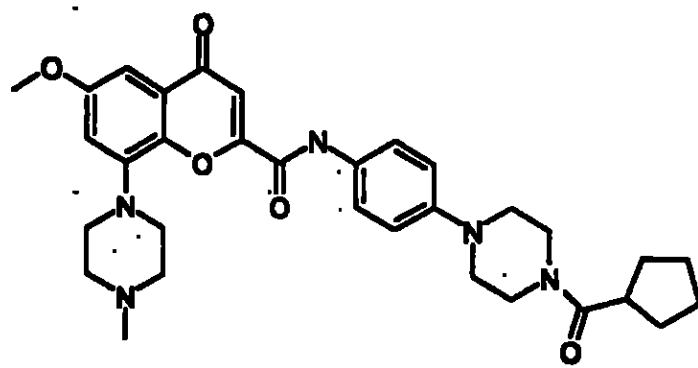


Ciclohexilamida del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanil}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico.

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

Ejemplo 50

159

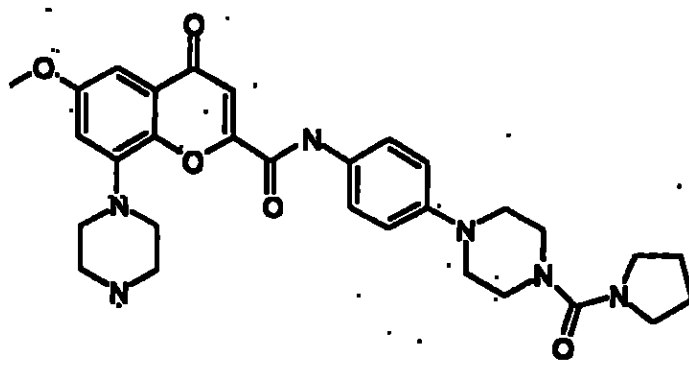


Ciclopentilamida del ácido 4-[4-({1-[6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanoil}-amino)-fenil]-piperazine-1-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir de (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 disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente.

MS - pico base a $m/z = 574$ para ión positivo Cl.

Ejemplo 51



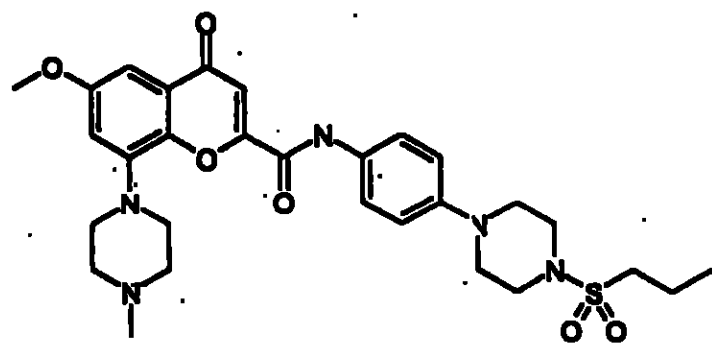
{4-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

160

Este compuesto se preparó a partir de (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 1-pirrolidincarbonilo disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente.

MS - pico base a m/z = 575 para ión positivo Cl.

Ejemplo 52



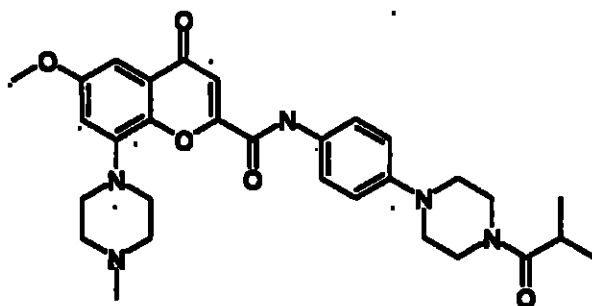
{4-[4-(propan-2-sulfonyl)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir de (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 isopropilsulfonilo disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente.

MS - pico base a m/z = 584 para ión positivo Cl.

Ejemplo 53

61

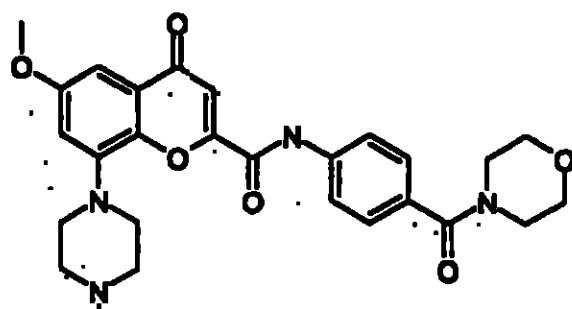


{4-[4-(2-metil-propanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

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

MS - pico base a m/z = 548 para ión positivo Cl.

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.

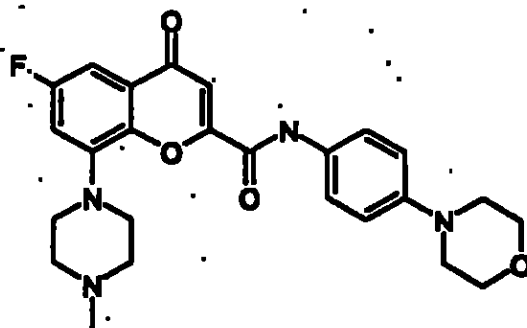
Este compuesto se preparó a partir de (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

162

(Ejemplo 43) y cloruro de morfolin-4-carbonilo disponible comercialmente (Aldrich) por medio de la síntesis paralela descrita anteriormente.

MS - pico base a $m/z = 591$ para ión positivo Cl.

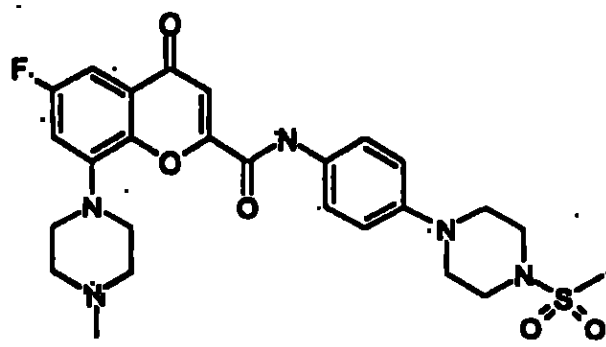
Ejemplo 55



(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 a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) $m/z = 467$

Ejemplo 56

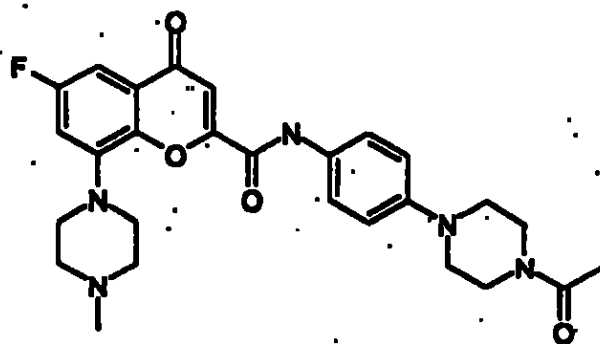


163

[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 a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) $m/z = 544$

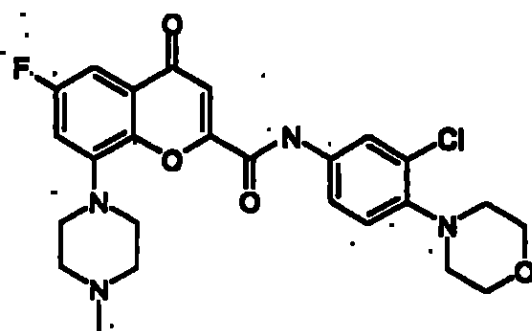
Ejemplo 57



[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 a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. MS (M+H) $m/z = 508$

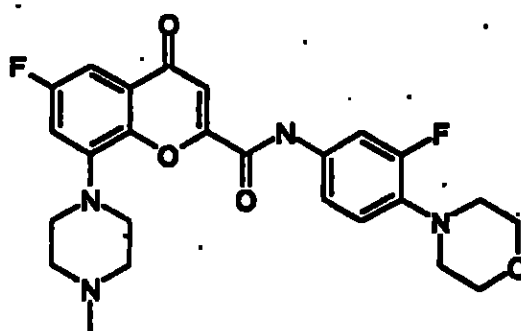
136

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.

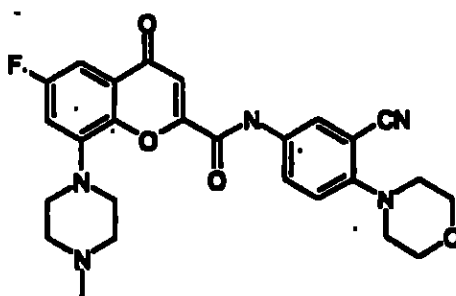
Clorhidrato del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 3) (150 mg, 0.43 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (140 mg, 0.9 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-pentametilén-uronio (290 mg, 0.9 mmol), 4-(dimetilamino) piridina (10 mg, catalítica), 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 agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A las 17 horas, se adicionó agua (20 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 15-30 minutos. La mezcla se filtró al vacío y el residuo lavado con agua y secado con aire para producir un polvo amarillo (220 mg = rendimiento cuantitativo). LC/MS - m/z = 501.5

165

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 a partir 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 y se produjo 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.

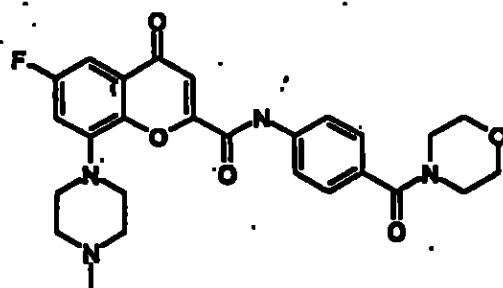
Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia

3) y 5-amino-2-morfolin-4-il-benzonitrilo (Ejemplo de referencia 15) como se preparó en el Ejemplo 58 y se produjo un sólido amarillo (210 mg = 99%).

LC/MS - m/z = 492. 5

166

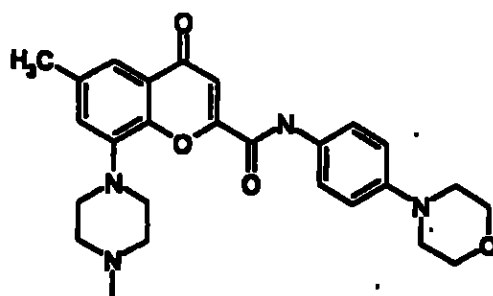
Ejemplo 61



[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 a partir 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 y se produjo un sólido amarillo (220 mg = rendimiento cuantitativo). LC/MS - m/z = 495.5

Ejemplo 62

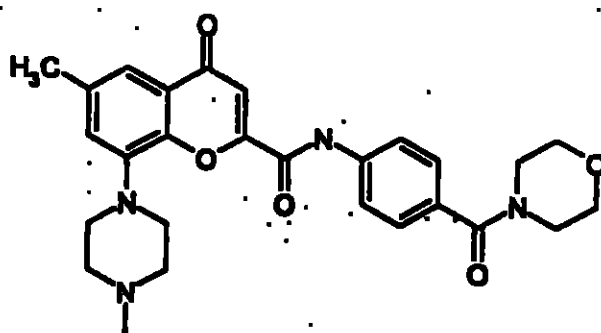


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo.

LCMS - m/z = 463.6

Ejemplo 63

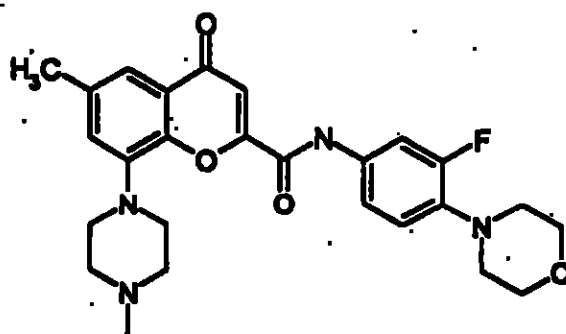


[4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-fenil]-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo. LCMS - m/z = 491.6

Ejemplo 64

168

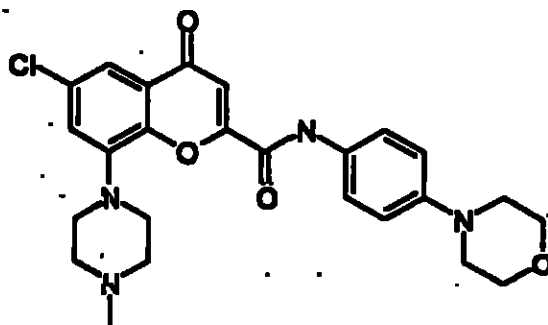


(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo.

LCMS - m/z = 504. 5

Ejemplo 65



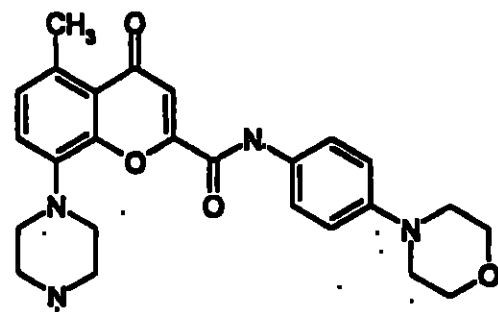
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 6-cloro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo.

LCMS - m/z = 483. 3

Ejemplo 66

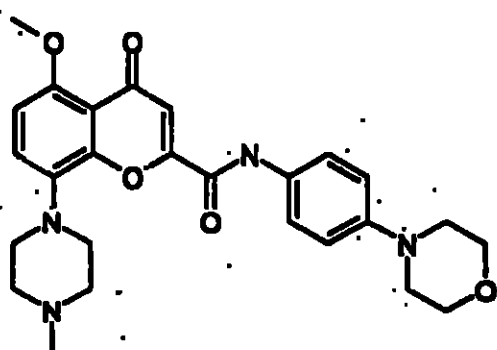


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo (116 mg = 84%).

LCMS - m/z = 463. 5

Ejemplo 67



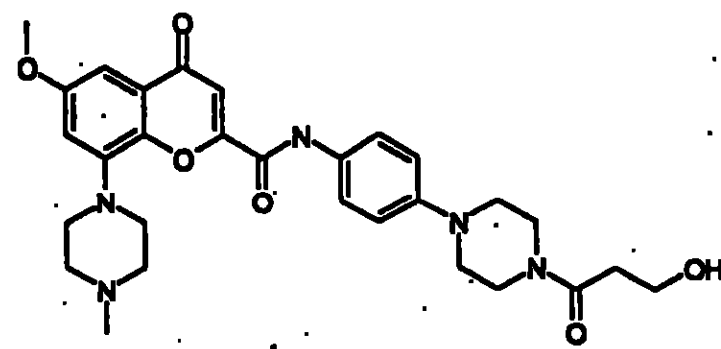
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

170

Este compuesto se preparó a partir 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 y se produjo un sólido amarillo (149 mg = 50%) LCMS - m/z = 479.4.

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

Ejemplo 68

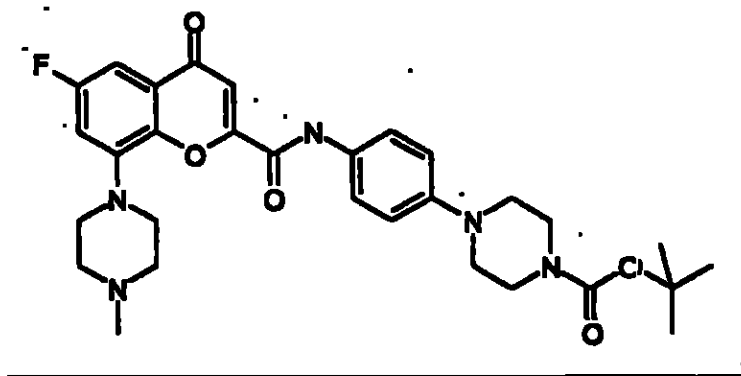


{4-[4-(3-hidroxi-propanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

(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 frasco de 100 mL con 50 mL de CH₂Cl₂. Esta suspensión se trató con trietilamina (4 equivalentes, 1.2 mL, 8.5 mmol) y β-propionilactona

(0.2 mL, 3.2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se calentó a 50°C durante 2 horas. Luego se adicionó más β -propionilactona 0.8 mL y la reacción se calentó durante 4 horas más. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se concentró (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa)). El concentrado se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el sólido resultante se colectó por filtración al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre silica y se eluyó con 2% de metanol en cloroformo, luego se concentró (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa)). Después se trituró con éter para producir un polvo amarillo que se secó bajo alto vacío durante 48 horas a 50°C (100 mg) LCMS - m/z 550, p.f. = 195-197°C.

Ejemplo 69



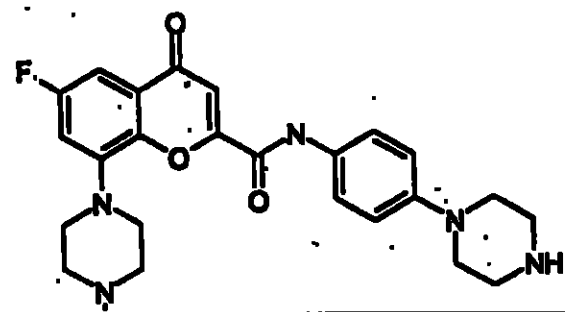
Terc-butil éster del ácido 4-[4-({1-[6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-il]-metanol}-amino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir del clorhidrato del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 3) y terc-butil éster del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo

de referencia 17) de acuerdo con el método del ejemplo 42 para producir (1.65 gramos, 64%) de un polvo amarillo LCMS - m/z = 556; p.f. = 219-220°C.

172

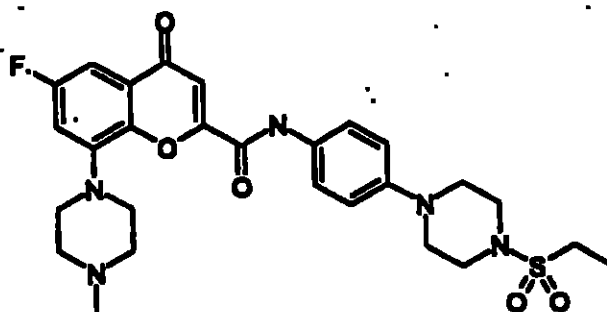
Ejemplo 70



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

Este compuesto se preparó a partir del terc-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, como se preparó en el Ejemplo 69, y se utilizó el método del Ejemplo 43 para producir un sólido amarillo LCMS - m/z = 466.

Ejemplo 71

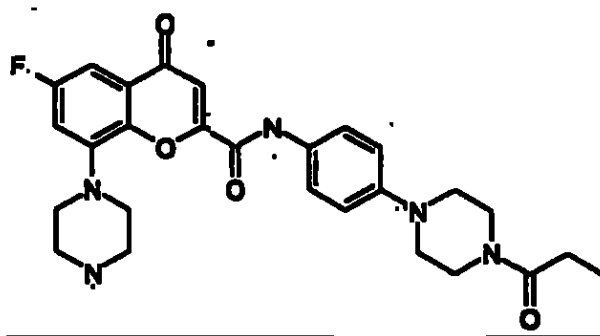


[4-(4-etano sulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

125

(4-piperazin-1-il-fenil)-amida ditrifluoroacetato del ácido 4-[4-((1-[6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (el ácido libre del cual se preparó como en el Ejemplo 70) (4.0 gramos, 5.77 mmol) se colocaron en un frasco con 50 mL de CH₂Cl₂ y trietilamina (3.2 mL y 23 mmol) y cloruro de etilsulfonilo (0.6 mL, 6.35 mmol) se adicionó en porciones (0.1 mL cada vez) durante 15 minutos y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se concentró (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa)) y luego se adicionó bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con CHCl₃. Las fracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con cloruro de sodio saturado, secadas (MgSO₄) concentradas (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa)) para obtener un sólido amarillo el cual fue recrystalizado en metanol para obtener 1.33 gramos de producto LCMS - m/z = 558, p.f. = 233 - 234°C.

Ejemplo 72

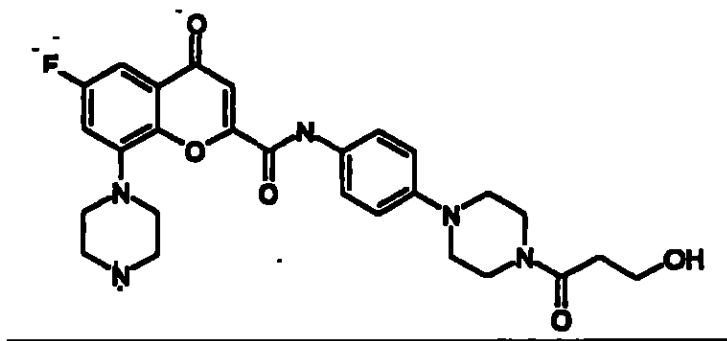


[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

(4-piperazin-1-il-fenil)-amida ditrifluoroacetate del ácido 4-[4-((1-[6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (el ácido libre

del cual se preparó como en el Ejemplo 70) (0.69 gramos, 1.00 mmol) se colocó en un frasco con 25 mL de CH_2Cl_2 y trietilamina (0.56 mL y 4 mmol) y se adicionó cloruro de propionilo (0.95 mL, 1.1 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 20 horas. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica y se eluyó con 2% de metanol en cloroformo, luego se concentró (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa)). El residuo se trituró con éter y luego digerido con CHCl_3 y el CHCl_3 se concentró para producir un polvo amarillo el cual se secó bajo alto vacío por 48 horas a 45°C (260 mg) LCMS - m/z = 522.

Ejemplo 73

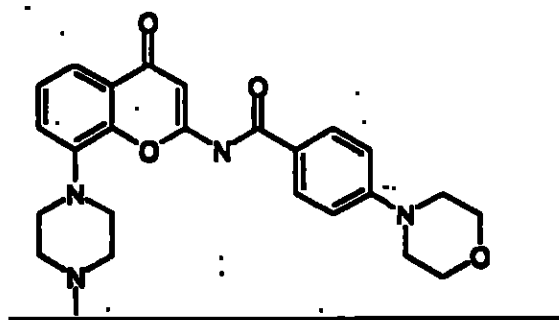


{4-[4-(3-hidroxi-propanoil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico.

Este compuesto se preparó a partir de (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico y β -propionilactona y se utilizó el método descrito antes en el Ejemplo 68 para producir 65 mg de un polvo amarillo LCMS - m/z = 538, p.f. = $195 - 199^\circ\text{C}$.

Los siguientes ejemplifican una cromen-2-"amida reversa" sustituida (o cromen-2-il-benzamida sustituida).

175

Ejemplo 74

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

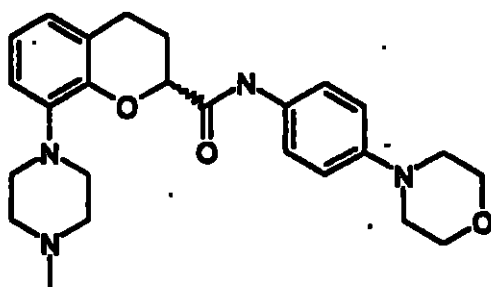
Clorhidrato del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico Ejemplo de referencia 1 (227 mg, 0.69 mmol), trietilamina (2 equivalentes, 1.389 mmol, 0.193 mL) y difenilfosforil azida (0.69 mmol, 0.15 mL) fueron agitados en tolueno (10 mL) a 65°C por 30 minutos. La reacción se dejó enfriar a 22°C y ácido 4-morfolinobenzonico (0.7 mmol, 145 mg), mas trietilamina (0.051 mL, 0.7 mmol), y CH₃CN (5 mL) fueron adicionados y la reacción calentada en reflujo por 1 hora. La reacción se concentró (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa)) el residuo se repartió entre ácido metanosulfónico 1 N y éter. La fase ácida fue basificada con K₂CO₃ sólido y del producto extraído en CHCl₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dejar un sólido amarillo el cual, además se purificó por cromatografía en sílica y se utilizó CHCl₃ al 4% de CH₃OH en CHCl₃.

Concentrando las fracciones que contienen el producto se produjeron 13 mg del producto LC/MS - m/z = 449.

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

Ejemplo 75

176



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

Clorhidrato del ácido racémico 8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico (Ejemplo 75a) (1.04 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) anhidra y los siguientes fueron adicionados en orden: HOBt (0.17 g, 1.14 mmol), TBTU (0.37 g, 1.14 mmol) luego trietilamina (0.6 ml, 4.2 mmol). Después se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente, 4-(4-morfolinil)anilina (Ejemplo de referencia 20) (0.185 g, 1.14 mmol) se adicionó y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.

La solución se concentró al vacío, los remanentes fueron repatidos entre cloroformo/bicarbonato de sodio saturado, extraídos (x3) con cloroformo, secados (MgSO_4) y concentrados al vacío para obtener el producto crudo.

El producto crudo fue cromatografiado en una Waters Delta Prep 4000 y se utilizó un cartucho 1 PrepPak (Porasil 37 - 55 μm 125A) y se eluyó con 2.5 % de metanol/cloroformo. El producto se colectó para obtener un aceite amarillo. Se adicionó acetato de etilo al aceite. La solución se colocó en reflujo luego se enfrió, el sólido amarillo se filtró para obtener 55 mg (12% de rendimiento) de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido racémico 8-(4-metil-

piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico (p.f. 215 - 216°C). El líquido madre contenía 76 mg que fueron usados en la separación quiral descrita abajo. LC/MS (M+1) m/z = 437.

137

Ejemplo 75a

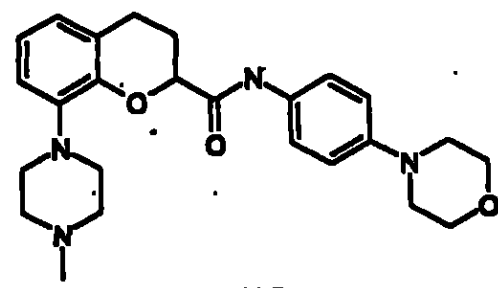
Clorhidrato del ácido racémico 8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico.

8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato de etilo (Ejemplo de referencia 1) (0.74 g, 2.3 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (50 ml) y 10 % de paladio sobre carbón (80 mg) se adicionó. La mezcla se hidrogeno en un aparato Paar (50 psi (3.44×10^5 Pa)) a 70°C por 3 horas. Luego, HCl concentrado y 10 % paladio sobre carbón (100 mg) fueron adicionados y la mezcla fue de nuevo sometida a hidrogenación (50 psi (3.44×10^5 Pa)) a 70°C por 1 hora.

La reacción se dejó enfriar, el catalizador se filtró y la solución se concentró al vacío. Se adicionó repetidamente Tolueno y la solución se concentro para obtener el clorhidrato del ácido racémico 8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico como una espuma que se uso sin purificación adicional en la siguiente reacción. LC/MS (M+1) m/z = 277.

Ejemplo 76

178

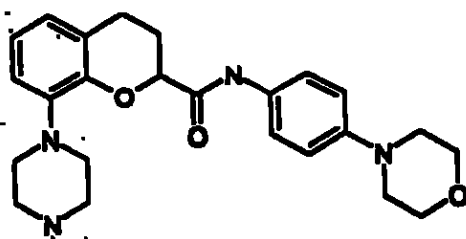


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido (+)-8-(4-metil-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico.

Los enantiómeros de la (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido racémico 8-(4-metil-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico (Ejemplo 75) (0.52 g, 1.19 mmol) fueron separados por el uso de una columna quiral (ChiralPak AD, 5 cm X 50 cm, 20 μ). El isómero más rápido (+) (Ejemplo 76) se eluyó con 45 % de isopropanol/hexano y el isómero más lento (-) (Ejemplo 77) se eluyó con 75 % de isopropanol/hexano.

El isómero más rápido (+) (Ejemplo 76) se obtuvo como un sólido blanco (250 mg, p.f. 206 - 207°C, $\alpha_D + 92.66$ 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)-croman-2-carboxílico.

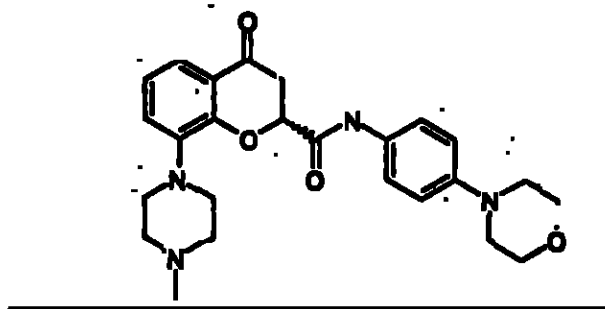
179

Los enantiómeros de la (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido racémico 8-(4-metil-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico (Ejemplo 75) (0.52 g, 1.19 mmol) fueron separados por el uso de una columna quiral (ChiralPak AD, 5 cm X 50 cm, 20 μ). El isómero más rápido (+) (Ejemplo 76) se eluyó con 45 % de isopropanol/hexano y el isómero más lento (-) (Ejemplo 77) se eluyó con 75 % de isopropanol/hexano.

El isómero más lento (+) (Ejemplo 77) se obtuvo como un sólido purpura claro (260 mg, p.f. 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-croman-2-carboxílico.

Ejemplo 78



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

Clorhidrato del ácido racémico 8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico (Ejemplo 78a) (1.04 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) anhidra y los siguientes fueron adicionados en orden: HOBt (0.17 g, 1.14 mmol), TBTU (0.37 g, 1.14 mmol) luego trietilamina (0.6 ml, 4.2 mmol). Después se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente, 4-(4-morfolinil)anilina (Ejemplo de referencia 20) (0.185 g, 1.14 mmol) se adicionó y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.

La solución se concentró al vacío, los remanentes fueron repatidos entre cloroformo/bicarbonato de sodio saturado, extraídos (x3) con cloroformo, secados (MgSO₄) y concentrados al vacío para obtener el producto crudo.

El producto crudo fue cromatografiado en una Waters Delta Prep 4000 y se utilizó un cartucho 1 PrepPak (Porasil 37 - 55 µm 125A) y se eluyó con 2.5 % de metanol/cloroformo. El producto se colectó para obtener un aceite amarillo. Se adicionó acetato de etilo al aceite. La solución se colocó en reflujo luego se enfrió, el sólido amarillo se filtró para obtener 55 mg (12% de rendimiento) de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido racémico 8-(4-metil-piperazin-1-il)-croman-2-carboxílico (p.f. 215 - 216°C). El líquido madre contenía 76 mg que fueron usados en la separación quiral descrita abajo. LC/MS (M+1) m/z = 451.

Ejemplo 78a

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

180

Etil-8-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-croman-2-carboxilato racémico.

(Ejemplo 78b) (0.33 g, 1.04 mmol) se disolvió en HCl 6 M (20 ml) y se calentó a 100°C por 1.5 horas.

La reacción se dejó enfriar. La solución se concentró al vacío y se adicionó tolueno anhidro (x3) y la solución se concentró de nuevo al vacío para obtener el clorhidrato del ácido racémico 8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico como una espuma amarilla (0.44 g, rendimiento cuantitativo) que se usó como tal en la siguiente reacción. LC/MS (M+1) m/z = 291.

Ejemplo 78b

Etil-8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxilato racémico.

Etil-8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-hidroxi-croman-2-carboxilato racémico (Ejemplo 78c) (0.43 g, 1.3 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (35 mL) y dióxido de manganeso (1.2 g, 13 mmol) se adicionó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

La reacción se filtró a través de tierra de diatomáceas y el solvente se retiró al vacío para obtener el Etil-8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxilato racémico como un sólido blanco (0.37 g, rendimiento del 86 %) que se usó como tal en la siguiente reacción. GC/MS (EI, M+) m/z = 318.

Ejemplo 78c

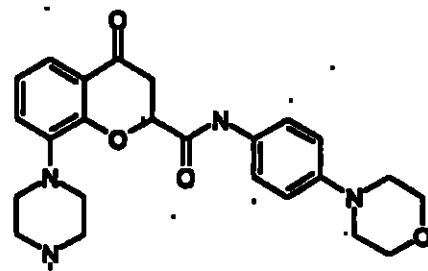
Etil-8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-hidroxi-croman-2-carboxilato racémico.

182

8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-croman-2-carboxilato de etilo (Ejemplo de referencia 1) (0.48 g, 1.5 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (50 ml) y 10 % de paladio sobre carbón (100 mg) se adicionó. La mezcla se hidrogeno en un aparato Paar (50 psi (3.44×10^5 Pa)) a 70°C por 3 horas.

La reacción se dejó enfriar, el catalizador se filtró y la solución se concentró al vacío. Se adicionó acetato de etilo/ bicarbonato de sodio saturado a los remanentes y la mezcla se extrajo (x3) con acetato de etilo, secada (MgSO_4) y desmantelada para obtener el Etil-8-(4-metil-1-piperazin-1-il)-4-hidroxi-croman-2-carboxilato racémico (0.43 g, rendimiento del 90 %) como un aceite amarillo. GC/MS (EI, M^+) $m/z = 320$.

Ejemplo 79

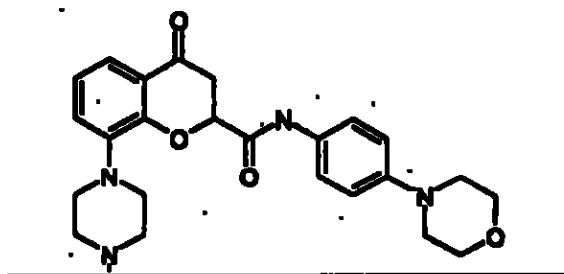


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico (isómero más rápido de la corrida).

Los enantiómeros de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido racémico 8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-croman-2-carboxílico (Ejemplo 78) (100 mg, 0.22 mmol) fueron separados por el uso de una columna quiral (ChiralPak AD, 5

cm X 50 cm, 20 μ). Los isómeros fueron eluidos con un gradiente de 35-55 % de isopropanol/hexano. El isómero más rápido se obtuvo como un sólido amarillo claro (40 mg, p.f. 216°C des.) LC/MS (M+1) m/z = 451.

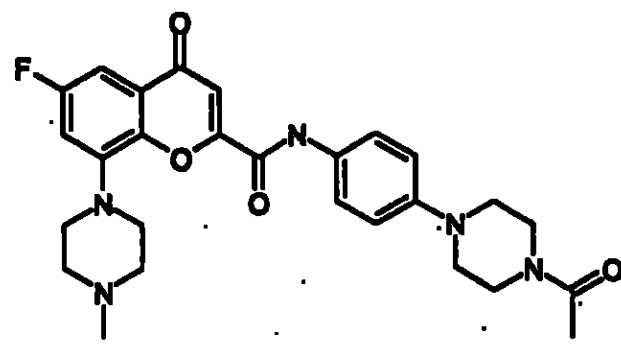
Ejemplo 80



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

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 por el uso de una columna quiral (ChiralPak AD, 5 cm X 50 cm, 20 μ). Los isómeros fueron eluidos con un gradiente de 35-55 % de isopropanol/hexano. El isómero más lento se obtuvo como un sólido blanco apagado (32 mg, p.f. 215°C des.) LC/MS (M+1) m/z = 451.

Ejemplo 81

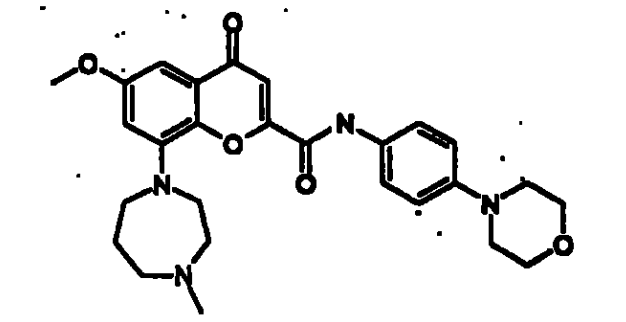


184

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:

(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 frasco 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 por 18 horas. La reacción se concentró (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa)) y el concentrado se purificó por cromatografía sobre sílica y se eluyó con 1 % de metanol en cloroformo, luego se concentró (presión de 1 mm Hg (133.3224 Pa)). Luego se trituró con éter para obtener un polvo amarillo que se secó bajo alto vacío por 48 horas a 50°C (79 mg) LCMS - AP+ 537.4, p.f. = 236 - 238°C.

Ejemplo 82



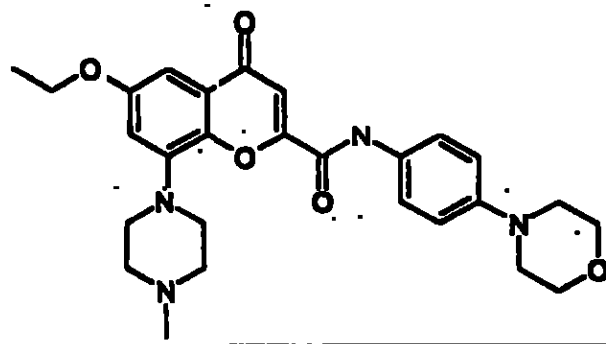
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico:

En un balón de fondo redondo de 100 mL equipado con una entrada de nitrógeno y agitación magnética se adicionaron 327 mg (0.89 mmol, 1.0 equivalente) de sal clorhidrato del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-

ii)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 23). Este material es disuelto en 20 mL de DMF y luego se adicionó 189 mg (1.06 mmol, 1.2 equivalentes) de 4-morfolinoanilina. A la solución agitada se adiciona rápidamente de manera simultanea 568 mg (1.77 mmol, 2.0 equiv) de TBTU y 239 mg (1.77 mmol, 2.0 equivalentes) de HOBT. En este punto 457 mg, 577 μ L (25.2 mmol, 4.0 equivalentes) se adicionan por medio de una jeringa durante 5 minutos. La reacción se deja agitar a temperatura ambiente por 18 horas, luego es concentrada en un evaporador rotatorio bajo alto vacío para remover el DMF. El residuo es triturado con metanol y los sólidos crudos son recuperados por filtración. Estos residuos son entonces purificados por cromatografía rápida y se utilizó un gradiente de 5-10% de metanol en cloruro de metileno como eluyente.

El material eluido, que es obtenido de la cromatografía, es concentrado, secado bajo alto vacío suspendido en cloruro de metileno, secado sobre K_2CO_3 , concentrado, luego cristalizado en metanol para dar la base libre del producto puro como 345 mg (79%) de un sólido amarillo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{27}H_{32}FN_4O_5+H]^+$ Teórico. m/z = 393; Observado. = 393.

Ejemplo 83



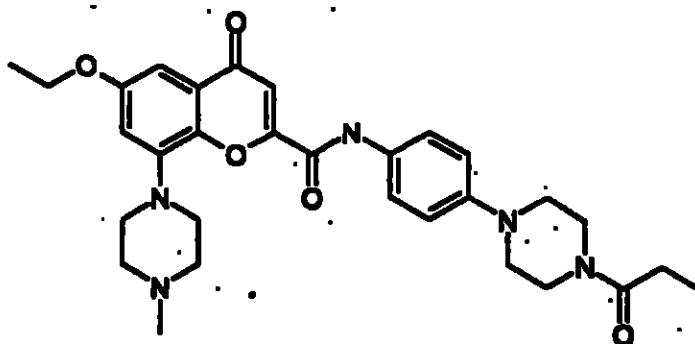
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-Etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico:

Dentro de un frasco de 100 mL equipado con una entrada de nitrógeno y agitación magnética se colocan 133 mg (0.748 mmol, 1.1 equivalentes) de 4-morfolinoanilina, los cuales se disuelven en 20 mL de cloruro de metileno. A esta mezcla se adicionaron 290 mg, 387 μ L (2.24 mmol, 3.3 equivalentes) de etildilsopropil amina, seguidos por la adición de una solución de 250 mg (0.68 mmol, 1.0 equivalente) de cloruro de 6-etoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carbonilo (Ejemplo de referencia 23) el cual ha sido disuelto en 10 mL de cloruro de metileno. La reacción se dejó agitar por 4 horas, después de las cuales no hubo formación adicional de producto como se pudo ver por LC/MS. La reacción cruda se concentró en un evaporador rotatorio, luego triturada con 10 mL de metanol. Los sólidos crudos se colectaron por filtración, luego se sometieron a cromatografía rápida y se utilizó un gradiente de 1 a 20% de metanol en cloruro de metileno.

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

Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{27}H_{32}N_4O_5+H]^+$ Teórico. $m/z = 493$;
Observado. = 493.

Ejemplo 84



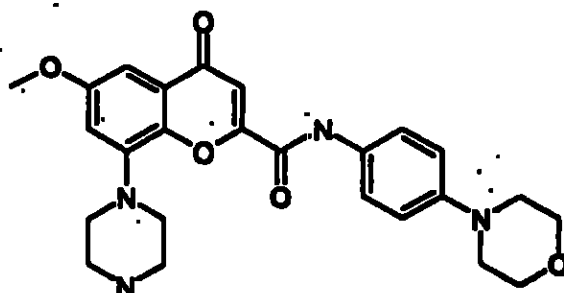
187

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

Este compuesto se preparó a partir de 250 mg (0.68 mmol, 1.0 equivalente) de cloruro de 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 equivalentes.) de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona por un procedimiento análogo al usado para preparar el derivado 4-morfolino anilina, para obtener 45 mg (12%) del producto deseado como un sólido amarillo.

Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{30}H_{37}N_5O_5+H]^+$ Teórico. $m/z = 548$;
Observado. = 548.

Ejemplo 85



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

Dentro de un balón de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y agitación magnética se colocaron 50 mg (0.115 mmol, 1.0 equivalente.) 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 se adicionaron a

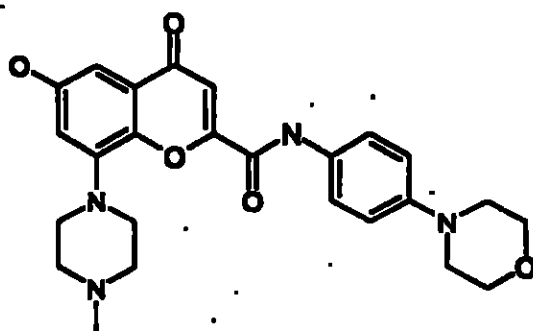
188

través de una jeringa 49 mg, 37, μ L (0.345 mmol, 3.0 equivalentes.) de cloroformato de 1-cloroetilo. Un precipitado se forma, indicando la formación de un intermediario. La reacción solución se calentó en reflujo por 3 días, después de los cuales un análisis de una alícuota por LC/MS indica que únicamente unas trazas del producto se formaron.

En este momento 52 mg (0.345 mmol, 3.0 equivalentes.) de yoduro de sodio se adicionan a la reacción en reflujo. Entonces el análisis por LC/MS progresivamente muestra la formación del producto des-metilado durante 5 días. La reacción entonces se enfrió, se concentró en un evaporador rotatorio, y luego se secó sobre K_2CO_3 como una suspensión en cloruro de metileno que contiene metanol, removiendo los sólidos por filtración, seguida por cromatografía rápida de la solución, y se utilizó un gradiente 5 to 20% de metanol en cloruro de metileno, para obtener 34 mg (64%) del producto puro como un sólido rojizo.

Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{25}H_{28}N_4O_5+H]^+$ Teórico. $m/z = 465$;
Observado. = 465

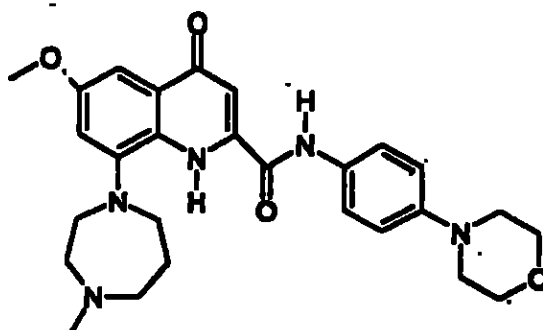
Ejemplo 86



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

Dentro de un balón de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y agitación magnética se colocaron 50 mg (0.115 mmol, 1.0 equivalente.) 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 adicionó 1 mL de una solución 1 N de tribromuro de boro en cloruro de metileno. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2.5 días al cabo de este tiempo se terminó por LC/MS. La reacción se concentró en un evaporador rotatorio y luego se adicionó metanol. El metanol se concentró y se leyó 5 veces. Hasta que el BBr_3 se retiró como HBr y borato de trimetilo. El residuo de la sal bromidrato sólida, que se obtuvo, es > 85% de producto puro por LC/MS. Espectro de Masas.: Calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}]^+$ Teórico. $m/z = 465$; observado. = 465

Ejemplo 87 (Método 1)



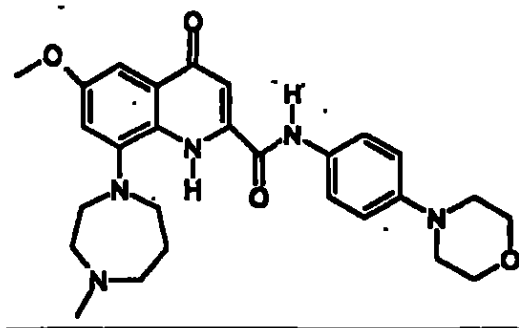
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

A una solución de 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

190

diisopropiletil amina (1.4 mL, 8.6 mmol) en 34 mL de dimetilformamida se adicionaron a TBTU (1.40 g, 4.36 mmol) y HOBt (0.588 g, 4.35 mmol) seguidos por la adición de 4-morfolinoanilina (0.463 g, 2.60 mmol). La solución resultante marrón oscuro se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 19 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto crudo resultante se extrajo en cloruro de metileno/metanol. La filtración de la mezcla resultante produjo algo de producto como un sólido amarillo. Los filtrados fueron concentrados y repartidos entre cloruro de metileno y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO_4), y se concentró bajo vacío para producir un sólido marrón. Este se suspendió en metanol y se filtró para producir el producto deseado como un sólido amarillo (0.714 g, 69%). ^1H RMN (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_8'), 7.47 (bs, 1 H, ArH_5), 7.00 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.99 (d, 2 H, $J_o = 8.8$ Hz, ArH_3' & H_5'), 6.71 (bs, 1 H, ArH_7), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.75 (t, 4 H, $J = 4.6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.70 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3.55 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3.09 (t, 4 H, $J = 4.6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.95 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2.73 (bs, 2 H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 2.36 (s, 3H, NCH_3), 2.07 (bs, 2H $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); Espectro de Masas.: Calculado para $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4 + \text{H}]^+$ Teórico. $m/z = 492$; Observado. 492.

Ejemplo 87 (Método 2)



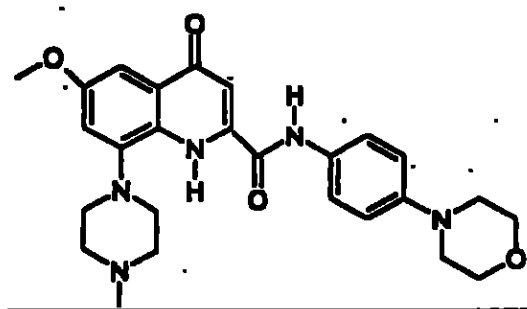
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

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 clara limpia se tornó opaca en 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos y luego se ajustó el pH a 7 con hidróxido de sodio al 10%. El precipitado amarillo resultante se aisló por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo alto vacío para producir el producto deseado como un sólido amarillo (0.629 g, 80%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO, d_6) δ 9.97 (bs, 1 H, C(O)NH), 7.67 (d, 2H, $J_o = 8.8$ Hz, ArH₂ & H₈), 7.47 (bs, 1 H, ArH₅), 7.00 (s, 1 H, C=CH), 6.99 (d, 2H, $J_o = 8.8$ Hz, ArH₃ & H_{5'}), 6.71 (bs, 1 H, ArH₇), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (t, 4 H, $J = 4.6$ Hz, OCH₂CH₂N), 3.70 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 3.55 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 3.09 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz, OCH₂CH₂N), 2.95 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂NCH₃), 2.73 (bs, 2H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃), 2.36 (s, 3 H, NCH₃), 2.07 (bs, 2 H, ArNCH₂CH₂CH₂NCH₃); Espectro de Masas. : Calculado. para $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4 + \text{H}]^+$ Teórico. $m/z = 492$; Observado. = 492. Análisis para

$C_{27}H_{33}N_5O_4$. 1.0 equivalentes de HCl. 0.3 equivalentes de H_2O : Calculado C 60.79 H 6.54 N 13.13. Encontrado C 60.82 H 6.53 N 13.17.

192

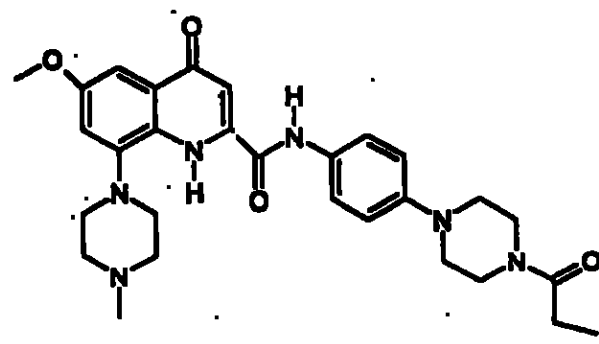
Ejemplo 88



(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 a partir de 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 la Ejemplo de referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 1). Un sólido amarillo se obtuvo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{28}H_{31}N_5O_4+H]^+$ Teórico. $m/z = 478$; Observado. 478.

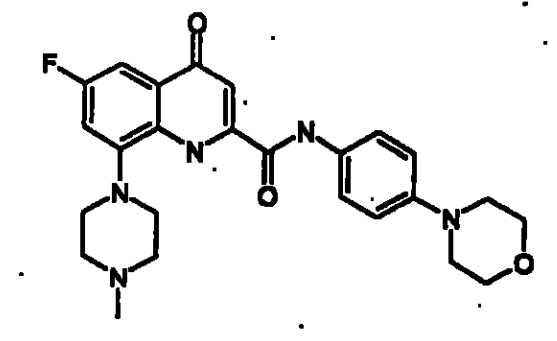
Ejemplo 89



[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.

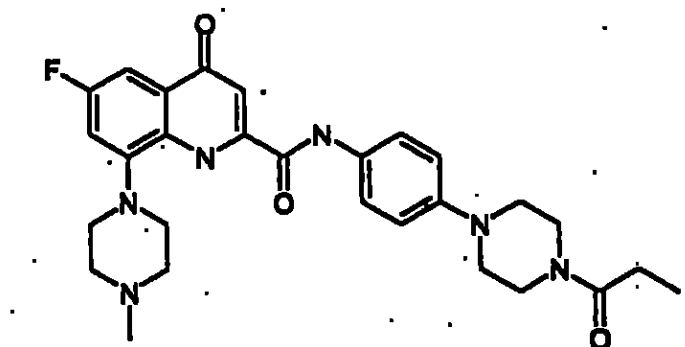
El compuesto del título se preparó a partir de metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilaniletoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 24c) de acuerdo con los procedimientos descritos en en la Ejemplo de referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 1), excepto que la amida se formo a partir de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona. Un sólido amarillo se obtuvo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{29}H_{38}N_8O_4+H]^+$ Teórico. $m/z = 533$; Observado. 533.

Ejemplo 90



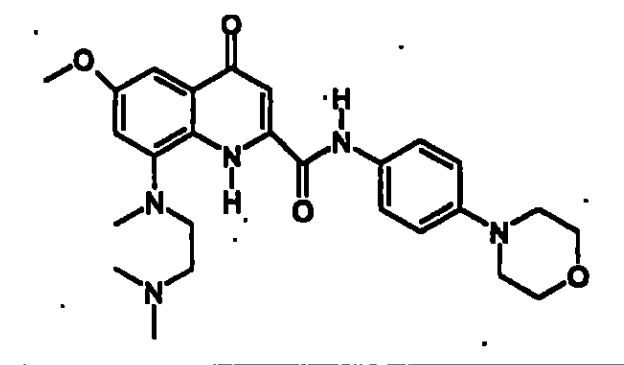
(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

El compuesto del título se preparó a partir de la sal clorhidrato del ácido 6-Fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 26) y se utilizó el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 (Método 1). Después de la cromatografía, este es cristalizado en metanol para obtener el producto puro como 150 mg (55%) de un sólido amarillo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{25}H_{28}FN_5O_3+H]^+$ Teórico. $m/z = 466$; Observado. = 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 a partir de la sal 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) y se utilizó el procedimiento descrito en el Ejemplo 87 (Método 1). Rendimiento del 31%. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{28}H_{33}FN_6O_3+H]^+$ Teórico. $m/z = 521$; Observado. $= 521$.

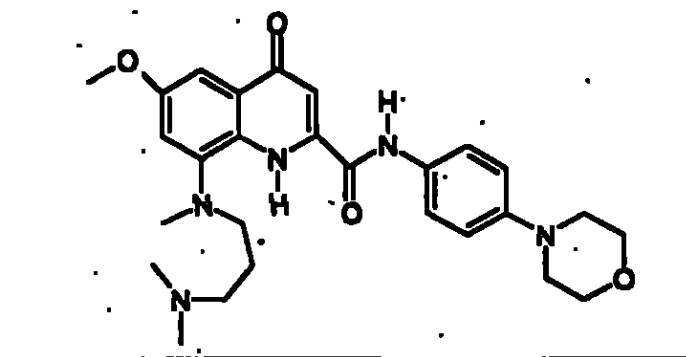
Ejemplo 92

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

195

El compuesto del título se preparó a partir de 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 la Ejemplo de referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), y se utilizó *N,N,N'*-trimetil etilenediamina para el acople Pd catalizado. Un sólido amarillo se obtuvo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{28}H_{33}N_5O_4+H]^+$ Teórico. $m/z = 480$; Observado. = 480.

Ejemplo 93

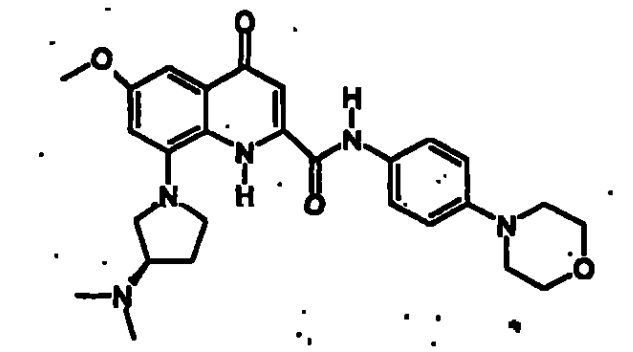


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico.

El compuesto del título se preparó a partir de metil éster del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-(2-trimetilsilanilettoximetoxi)-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 24c) de acuerdo con los procedimientos descritos en la Ejemplo de referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), y se utilizó *N,N,N'*-trimetil-1,3-propanodiamina para el acople Pd catalizado. Un sólido amarillo se obtuvo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{27}H_{35}N_5O_4+H]^+$ Teórico. $m/z = 494$; Observado. = 494.

Ejemplo 94

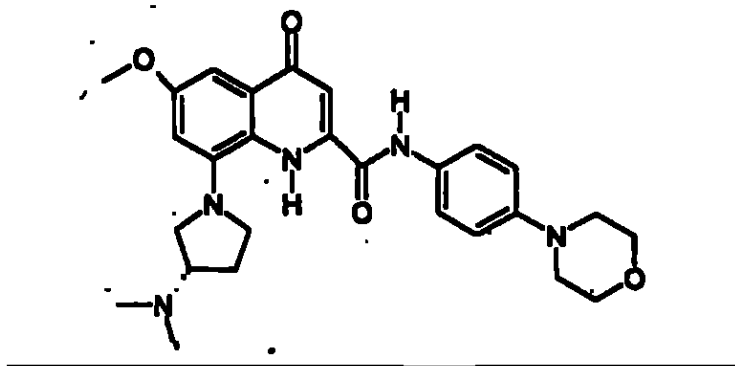
196



(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 a partir de 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 la Ejemplo de referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), y se utilizó (3R)-(+)-3-(dimetilamino) pirrolidina para el acople Pd catalizado. Un sólido amarillo se obtuvo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$ Teórico. m/z = 492; Observado. = 492.

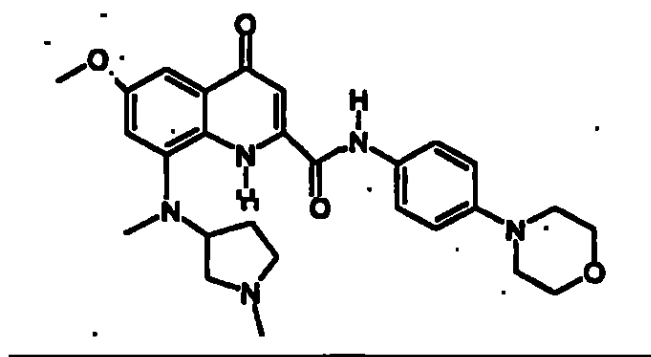
Ejemplo 95



(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 a partir de 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 la Ejemplo de referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), y se utilizó (3S)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina para el acople Pd catalizado. Un sólido amarillo se obtuvo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$ Teórico. m/z = 492; Observado. = 492.

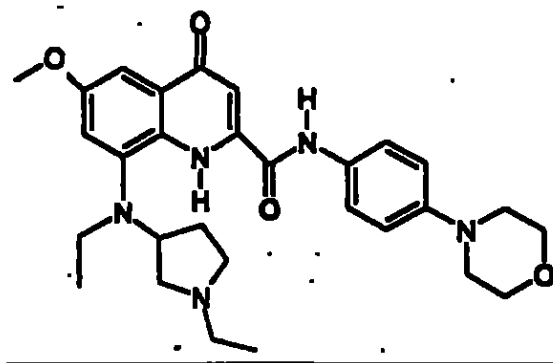
Ejemplo 96



(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 a partir de 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 la Ejemplo de referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), y se utilizó *N,N'*-dimetil-3-aminopirrolidina para el acople Pd catalizado. Se obtuvo un sólido amarillo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{27}H_{33}N_5O_4+H]^+$ Teórico. m/z = 492; Observado. = 492.

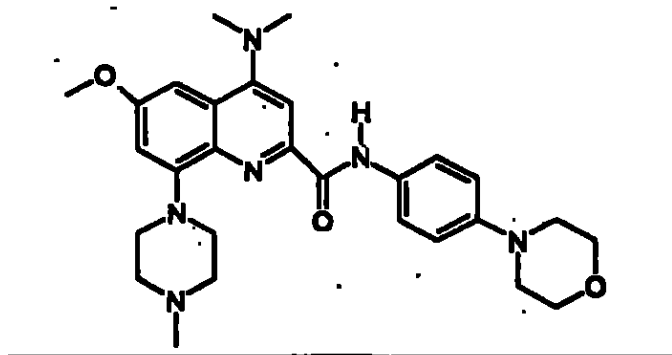
Ejemplo 97



(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 a partir de 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 la Ejemplo de referencia 25a y en el Ejemplo 87 (Método 2), y se utilizó 3-dietilaminopirrolidina para el acople Pd catalizado. Se obtuvo un sólido amarillo. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{28}H_{37}N_5O_4+H]^+$ Teórico. m/z = 520; Observado. = 520.

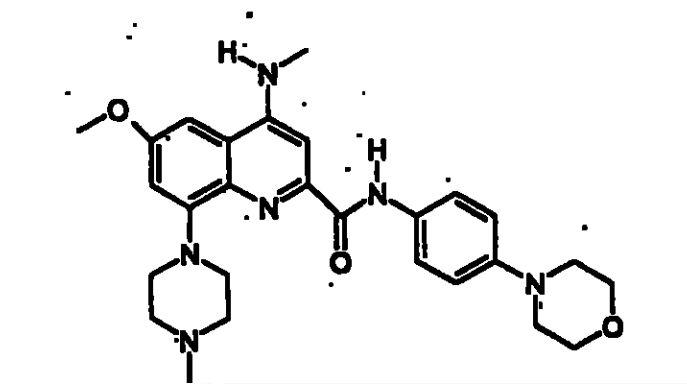
Ejemplo 98



(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-dimetilamino-6-metoxi-8-(4-metil-piperazin-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 tamiz de 4 Å, en 15 mL de tolueno anhidro, se adicionó $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (15.3 mg, 16.7 μ mol), BINAP (63.0 mg, 0.101 mmol) y carbonato de cesio (0.436 g, 1.345 mmol). La mezcla resultante de color vino se calentó en reflujo bajo nitrógeno por 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla cruda se purificó por cromatografía rápida sobre silica gel y se utilizó un gradiente de 100:0 to 95:5 de cloruro de metileno:metanol para producir el producto deseado como un sólido amarillo (96.9 mg, 67%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO, d_6) δ 10.06 (s, 1 H, C(O)NH), 7.69 (d, 2 H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH₂ & H₈), 7.58 (s, 1 H, ArH₃), 7.58 (d, 2 H, $J_o = 9.0$ Hz, ArH₃ & H₅), 6.95 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH₅), 6.76 (d, 1 H, $J_m = 2.7$ Hz, ArH₇), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz, OCH₂CH₂N), 3.37 (bs, 4 H, ArNCH₂CH₂N), 3.10 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz, OCH₂CH₂N), 3.01 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.71 (bs, 4 H, ArNCH₂CH₂N), 2.35 (s, 3 H, R₂NCH₃); Espectro de Masas.: Calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}]^+$ Teórico. $m/z = 505$; Observado. = 505.5.

Ejemplo 99

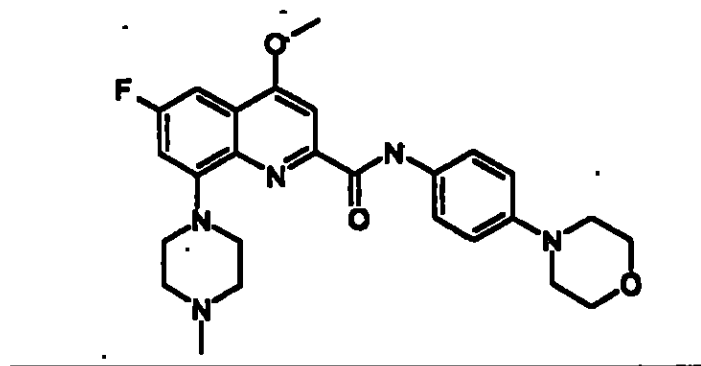


(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metoxi-4-metilamino-8-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico.

2.00

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 8-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-2-carboxílico (Ejemplo de referencia 27b) de acuerdo al procedimiento descrito por el Ejemplo 98 y se utilizó N-metilamina para preparar (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 8-bromo-4-metilamino-6-metoxi-quinolin-2-carboxílico. Se obtuvo un sólido naranja vidrioso. Espectro de Masas.: Calculado para $[C_{27}H_{34}N_6O_3+H]^+$ + Teórico m/z = 491; Observado. = 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.

Dentro de un balón de fondo redondo de 250 mL equipado con una entrada de nitrógeno y agitación magnética se añadieron 2.01 g (6.3 mmol, 1.0 equiv) de la sal clorhidrato del ácido 6-Fluoro-4-metoxi-8-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-2-carboxílico. Este material es disueltó en 20 mL de DMF y luego se adicionaron 1.35 g (7.56 mmol, 1.2 equiv) de 4-morfolinoanilina. A la solución agitada se adiciona rapidamente de manera simultánea 4.05g (12.6 mmol, 2.0 equiv.) de TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-

201

1,1,3,3-tetrametiluronio) y 1.7 g (12.6 mmol, 2.0 equiv) de HOBt (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol). En este punto 3.25 g, 4.11 mL (25.2 mmol, 4.0 equiv) se adicionan por medio de una geringa durante 5 minutos. La reacción se deja agitar a temperatura ambiente por 18 horas, luego es concentrada en un evaporador rotatorio bajo alto vacío para remover el DMF. El residuo es triturado con metanol y los sólidos crudos son recobrados por filtración. El material es entonces disueltó en cloruro de metileno y extraído con solución de bicarbonato de sodio al 10%. La fase orgánica es secada y luego concentrada.

Estos residuos son luego purificados por cromatografía rápida y se utilizó un gradiente de 5-10% de metanol en cloruro de metileno como eluyente. El material que se obtiene de la cromatografía se luego cristaliza en metanol para obtener 2.83g (93%) del producto puro como un sólido amarillo.

Espectro de Masas: calculado para $[C_{28}H_{30}FN_5O_3+H]^+$ Teórico. $m/z = 480$;
Observado. = 480

Ejemplo 101

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-Fluoro-4-oxo-8-piperazin-1-il-4H-cromen-2-carboxílico: realizado de acuerdo al método general de Howarth y otros. Tetrahedron, 1998, 54, 10899-10914.

[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-8-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico seca (Ejemplo 72) (1 g, 1.9 mmol) se adicionó a 100 mL 1,2-dicloroetano rigurosamente secado, en un frasco bajo atmósfera de N_2 y agitación magnética.

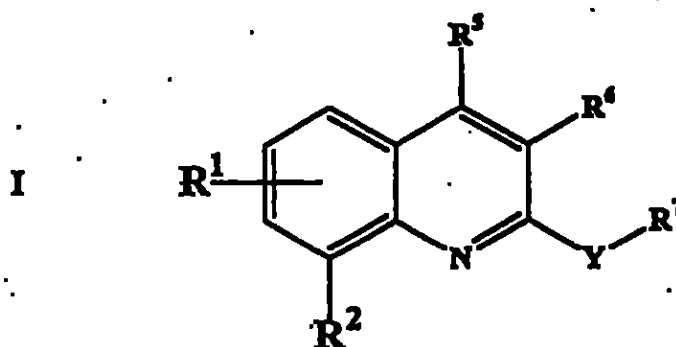
202

La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó por goteo cloroformato de 1-cloroetilo recientemente destilado (650 ul, 858 mg, 6 mmol, 3 eq). La reacción luego se calentó bajo reflujo durante 5 horas al cabo de las cuales LC/MS reveló el completo consumo del material de partida. Se adicionó NaI (1g, 1eq) y se continuó el calentamiento durante 2 días más. La reacción entonces se dejó enfriar y se filtró y evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. Se adicionó MeOH (100 mL) y se calentó a reflujo durante 4 horas, se filtró en caliente y se evaporó hasta sequedad. El producto se aisló por cromatografía y se utilizó sílica gel y CHCl₃ /5% de MeOH como eluyente. Esta dió 700 mg del producto sal HCl como un sólido amarillo. LCMS - m/z = 508.

203

REIVINDICACIONES

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

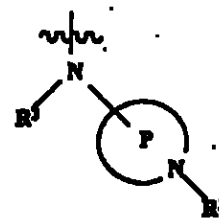
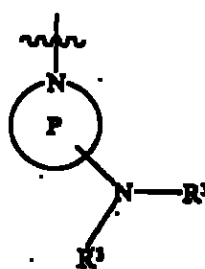
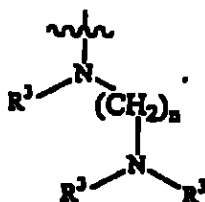
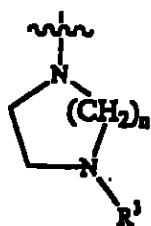


en donde

R^1 está en cada posición, representado independientemente por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, metoxilo, tiometoxilo, -NHA, -NA₂, -NHC(=O)A, aminocarbonilo, -C(=O)NHA, -C(=O)NA₂, halógeno, hidroxilo, -OA, ciano o arilo;

A es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido;

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



R^3 es -H, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₈ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o AOH;

206

n es 2, 3 o 4;

P es un anillo heterocíclico;

R⁴ es -H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R⁵ es -H, -OR⁴, -NR⁴₂ o -SR⁴;

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-, -N(A)C(=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; donde R⁷ está conectado a Y por cualquiera de, un enlace sencillo 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 sencillo como unión;

R⁹ es morfina opcionalmente sustituida con al menos un sustituyente seleccionado de A, tiomorfina, piperazin-R¹¹, arilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o -C(=O)CA;

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

R¹¹ es -H, alquilo, AOH, -SO₂A-, -SO₂NH₂-, -SO₂NHA-, -SO₂NA₂-, -SO₂NHAR⁹-, -C(=O)R⁹-, alquiloR⁹-, C(=O)A-, C(=O)NH₂-, C(=O)NHA-, C(=O)NA₂-, o -C(=O)OA.

205

2. La composición como se recita en la reivindicación 1, en donde R¹ está en cada posición, representado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, metoxilo, tiometoxilo, -NHA, -NA₂, -NHC(=O)A, aminocarbonilo, -C(=O)NHA, -C(=O)NA₂, halógeno, hidroxilo, -OA, ciano o arilo en donde alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carboxamido, amidino, carbamoilo; mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcaniloilo C₁₋₄, N-(Alquil C₁₋₄), N(alquil C₁₋₄)₂, alcanilamino C₁₋₄, (alcanilo C₁₋₄)₂amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄)₂carbamoilo, (alquil C₁₋₄)S, (alquil C₁₋₄)S(=O), (alquil C₁₋₄)SO₂, alcoxicarbonilo (C₁₋₄), N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄ o heterociclilo.

3. La composición como se recita en las reivindicaciones 1-2, en donde A representa un alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carboxamido, amidino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alcaniloilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄), N(alquil C₁₋₄)₂, alcanilamino C₁₋₄, (alcanilo C₁₋₄)₂amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄)₂carbamoilo, (alquil C₁₋₄)S, (alquil C₁₋₄)S(=O), (alquil C₁₋₄)SO₂, alcoxicarbonilo (C₁₋₄), N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄ o heterociclilo.

4. La composición como se recita en la reivindicación 3, en donde R³ es -H, alquil C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o AOH, donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y A son opcionalmente

26x

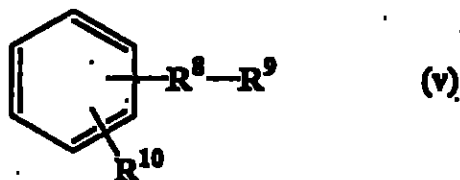
sustituidos con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carboxamido, amidino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, alcoxilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcanoiloxilo C₁₋₄, N-(alquil C₁₋₄), N(alquil C₁₋₄)₂, alcanoilamino C₁₋₄, (alcanoil C₁₋₄)₂amino, N-(alquil C₁₋₄)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄)₂carbamoilo, (alquil C₁₋₄)S, (alquil C₁₋₄)S(=O), (alquil C₁₋₄)SO₂, alcoxicarbonilo (C₁₋₄), N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₄)sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄ o heterocíclico.

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

6. La composición como se recita en la reivindicación 5, en donde el anillo aromático que opcionalmente incorpora un heteroátomo, comprende fenilo; 1- y 2-naftilo; 2-, 3- y 4-piridilo; 2- y 3-tienilo; 2- y 3-furilo, quinolilo; isoquinolilo; indolilo; benzotienilo, benzofurilo, 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, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo o triazinilo.

7. La composición como se recita en la reivindicación 6, en donde R⁷ es representado por la fórmula (V): ,

207



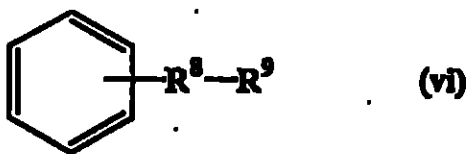
en donde R^7 es opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de R^8-R^9 y R^{10} , en donde R^8 es un enlace sencillo, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ ó $-S(=O)-$ como unión o un heterociclo de cinco miembros conectado a R^7 por una fusión de anillo y R^9 es morfolina opcionalmente sustituida con al menos un sustituyentes seleccionado de A, tiomorfolina, un heterociclo de 5 miembros, $-C(=O)A$, un arilo o un heterociclo, en donde el arilo o heterociclo es opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, amino, carboxilo, carboxamido, amidino, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , alcoxilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alcanoiloxilo C_{1-4} , $NH-(alquil\ C_{1-4})$, $N(alquil\ C_{1-4})_2$, alcanoilamino C_{1-4} , $(alcanoil\ C_{1-4})_2$ amino, $N-(alquil\ C_{1-4})$ carbamoilo, $N,N-(C_{1-4})_2$ carbamoilo, $(alquil\ C_{1-4})S-$, $(alquil\ C_{1-4})S(=O)-$, $(alquil\ C_{1-4})SO_2-$, alcoxicarbonilo(C_{1-4}), $N-(alquil\ C_{1-4})$ sulfamoilo, $N,N-(alquil\ C_{1-4})$ sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-4} o heterociclilo.

8. La composición como se recita en la reivindicación 7, en donde R^{10} es alquilo, hidroxilo, ciano, OA o halógeno.

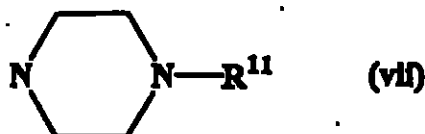
9. La composición como se recita en la reivindicación 8, en donde R^{10} es ciano, hidroxilo, metoxilo, etoxilo o halógeno.

10. La composición como se recita en la reivindicación 1, en donde R^7 se representa por la fórmula (vi):

253



en donde R^8 es un enlace sencillo como unión y R^9 es metoxilo, ciano, un heterociclo de cinco miembros o un compuesto representado por la fórmula (vii):



11. La composición como se recita en la reivindicación 10, en donde R^{11} es $-\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $\text{SO}_2\text{-l-C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-ciclohexilo}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-ciclopentilo}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-pirrolidina}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-morfolina}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-l-C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-l-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, CH_3OH , $\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ o $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_4\text{H}_{10}$.

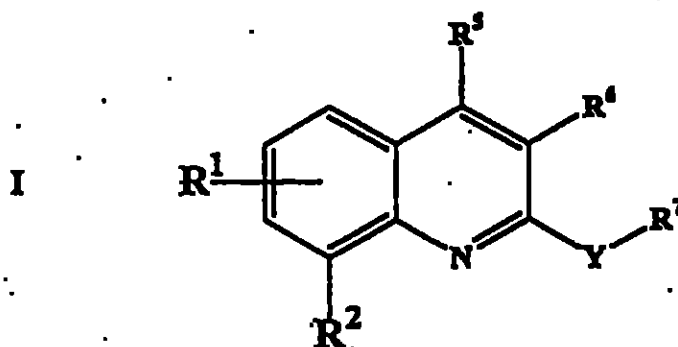
12. El compuesto como se recita en las reivindicaciones 1-11, en donde Y representa un anillo heterocíclico de cinco miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O.

13. El compuesto como se recita en la reivindicación 12, en donde Y es pirrol, tiofeno, furano, 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.

259

14. El compuesto como se recita en la reivindicación 12, en donde Y es -C(=O)NH-, -C(=O)N(CH₃)-, -NHC(=O), o -C(=O)-piperazin-.

15. Un compuesto representado por la fórmula (I):

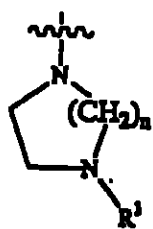


en donde

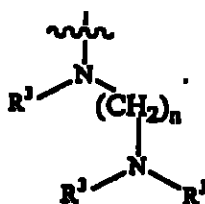
R¹ está en cada posición, representado independientemente por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, metoxilo, tiometoxilo, -NHA, -NA₂, -NHC(=O)A, aminocarbonilo, -C(=O)NHA, -C(=O)NA₂, halógeno, hidroxilo, -OA, ciano o arilo;

A es alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo;

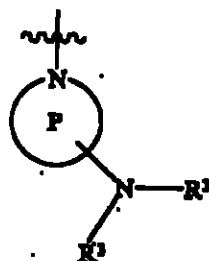
R² está representado por (i), (ii), (iii), o (iv) a continuación:



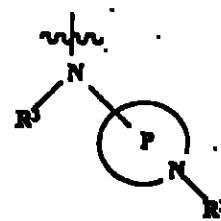
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

R³ es -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ó AOH;

n es 2 ó 3;

P es un anillo heterocíclico;

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

R^5 es -H, $-OR^4$ ó $-NR^4_2$;

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-, $-C(=O)R^8-$, $-NAC(=O)-$, $-C(=S)N(A)-$, $-CH_2N(A)-$, $-N(A)CH_2-$ 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} ; donde R^7 está conectado a Y por cualquiera de, un enlace sencillo 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 sencillo como unión;

R^9 representa | morfolina opcionalmente sustituida con al menos un sustituyente seleccionado de A, tiomorfolina, piperazin- R^{11} , arilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido ó $-C(=O)CA$;

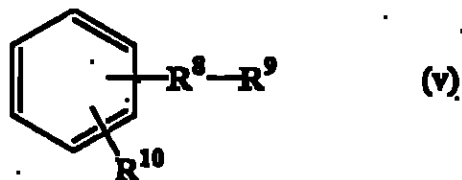
R^{10} es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, arilo, ciano, halógeno, $-C(=O)NH_2-$, metiltio, $-NHA$, $-NA_2$, $-NHC(=O)A$, $-C(=O)NHA$, $-C(=O)NA_2$, ó OA ;

R^{11} es -H, alquilo, AOH , $-SO_2A$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHA$, $-SO_2NA_2$, $-SO_2NHAR^9$, $-C(=O)R^9$, $-alquiloR^9$, $C(=O)A$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHA$, $C(=O)NA_2$, ó $-C(=O)OA$.

16. El compuesto recitado en la reivindicación 15, en donde R^1 es, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno o un alquilo que posee 1-6 átomo de carbono.

17. El compuesto como se recita en la reivindicación 15, en donde R^1 , es en cada posición, independientemente representado por un cicloalquilo que posee 3-6 átomos de carbono.
18. El compuesto como se recita en la reivindicación 14, en donde R^1 es, en cada posición, independientemente representado por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
19. El compuesto como se recita en la reivindicación 15, en donde R^1 es, en cada posición, independientemente representado por OA en donde A representa alquilo.
20. El compuesto como se recita en la reivindicación 15, en donde R^1 es, en cada posición, independientemente representado por halógeno.
21. El compuesto como se recita en la reivindicación 20, donde R^1 es, en cada posición, independientemente representado por bromo, cloro o flúor.
22. El compuesto como se recita en la reivindicación 15, donde las mitades R^1 representan cada una independientemente hidrógeno.
23. El compuesto como se recita en cualquiera de las reivindicaciones 15-22, donde R^3 es -H ó alquilo C_{1-6} .

24. El compuesto como se recita en cualquiera de las reivindicaciones 15-22, donde R^7 es representado por la fórmula (v):

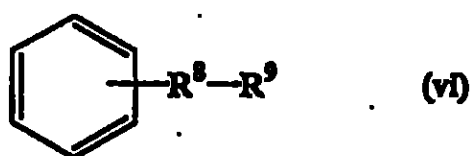


en donde R^7 es opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de R^8 - R^9 y R^{10} , en donde R^8 es un enlace sencillo como unión o un heterociclo de cinco miembros conectado a R^7 por una fusión de anillo y R^9 es morfolina, tiomorfolina ó $C(=O)A$.

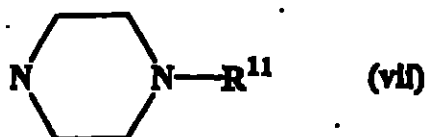
25. El compuesto como se recita en la reivindicación 15, donde R^{10} es al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo, OA, halógeno o ciano.

26. El compuesto como se recita en la reivindicación 24, donde R^{10} es ciano, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, cloro, bromo o flúor.

27. El compuesto como se recita en las reivindicaciones 15-26, donde R^7 es representado por la fórmula (vi):



en donde R^8 es un enlace sencillo como unión y R^9 es metoxilo, ciano o un compuesto representado por la fórmula (vii)



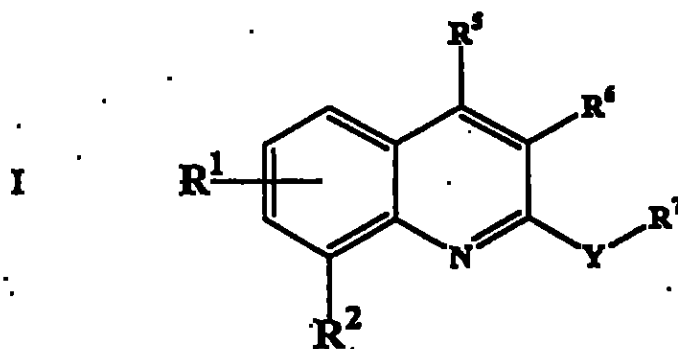
en donde R^{11} es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $\text{SO}_2\text{-i-C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-i-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-ciclo-C}_6\text{H}_{12}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-ciclo-C}_5\text{H}_{10}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-pirrolidona}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-morfolina}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-i-C}_3\text{H}_7$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-i-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{CH}_3\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ó $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_4\text{H}_{10}$.

28. Los compuestos como se recitan en las reivindicaciones 15-27, donde Y representa un anillo heterocíclico de cinco miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O.

29. El compuesto como se recita en la reivindicación 27, donde Y es furano, diazol, oxadiazol, pirrol, tiofeno, furano, 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 ó 1,3,4-oxadiazol.

30. El compuesto como se recita en las reivindicaciones 15-29, donde Y es $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ ó $-\text{C}(=\text{O})\text{-piperazin-}$.

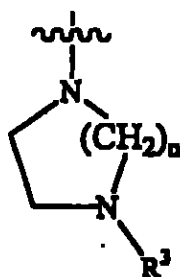
31. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde R^1 está en cada posición, representado independientemente por hidrógeno, alquilo C_{1-8} , halógeno, hidroxilo, -OA o ciano;

en donde A es alquilo;

R^2 es:



(I)

R^3 es -H o alquilo C_{1-8} ,

n es 2

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

R^5 es -OR⁴ o -NR⁴₂;

R^6 es -H o metilo;

Y es -C(=O)NH o -C(=O)-piperazin-;

R^7 representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de R^8 - R^9 y R^{10} ;

R^8 es un heterociclo de cinco miembros conectado a R^7 por una fusión de anillo o un enlace sencillo como unión;

R^9 es morfolina, tiomorfolina, $-C(=O)A$ o piperazin- R^{11} ;

R^{10} es alquilo, hidroxilo, ciano, halógeno o OA;

R^{11} es $-H$, alquilo, AOH, $-SO_2A$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHA$, $-SO_2NA_2$, $-SO_2NHAR^9$, $-C(=O)R^9$, alquilo R^9 , $-C(=O)A$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHA$, $-C(=O)NA_2$ ó $-C(=O)OA$ ó una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

32. El compuesto como se recita en la reivindicación 31, en donde R^1 es, en cada posición, independientemente representado por $-H$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_{3-6} , halógeno ó OA.

33. El compuesto como se recita en la reivindicación 32, en donde R^1 es, en cada posición, independientemente representado por flúor, cloro, bromo, metoxilo, etoxilo o metilo.

34. El compuesto como se recita en la reivindicación 33, en donde R^3 es metilo.

35. El compuesto como se recita en las reivindicaciones 33-34 en donde Y es $-C(=O)NH-$.

36. El compuesto como se recita en la reivindicación 35, en 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 representa un heterocíclico de cinco miembros conectado a R^7 por una fusión de anillo o un enlace sencillo como unión y R^9 es morfolina opcionalmente sustituida sobre el carbono con al menos un sustituyentes seleccionado de A, piperazin- R^{11} o tiomorfolina.

37. El compuesto como se recita en la reivindicación 36, en donde R^9 es morfolina.

38. El compuesto como se recita en la reivindicación 37, en donde R^{10} es ciano, OA, OH o halógeno.

39. Las reivindicaciones como se reivindica en la reivindicación 38, en donde R^{10} es ciano, metoxilo, etoxilo, flúor, cloro, bromo o hidroxilo.

40. El compuesto de la reivindicación 36, en donde R^9 es piperazin- R^{11} , en donde R^{11} es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{-i-C}_3\text{H}_7$, $-\text{SO}_2\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-i-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-ciclo-C}_6\text{H}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-ciclo-C}_5\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-pirrolidona}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-morfolina}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-i-C}_3\text{H}_7$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-n-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-i-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-t-C}_4\text{H}_{10}$, $-\text{CH}_3\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ó $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_4\text{H}_{10}$.

41. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40 para el uso en el tratamiento de depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia, trastorno de pánico, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual de un animal que requiere de tal terapia.

42. Un método de tratamiento de un humano o animal que sufre de depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia,

trastorno de pánico, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual; mediante la administración a tal animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula 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 depresión, ansiedad generalizada, trastornos en la alimentación, demencia, trastorno de pánico, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales, trastornos motores, trastornos endocrinos, vasoespasmo y disfunción sexual.

27+
218

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 [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 1
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 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 _____

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
José Antonio Lloreda
Apoderado
AstraZeneca.

Oficio N° 65383

ASUNTO:	Radicación N°	04-39911
	Solicitud internacional	PCT/SE2002/01989
	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. 28-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.

04 JUL 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.