



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-22397

54. TITULO

COMPUESTOS DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE A LAS
INTEGRINAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIL 31/3/11
CDD 401/12

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE. BELGICA

74. APODERADO

JIMENA EJCOCAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

Marzo 10 - 2006

✓

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

16-03-2005

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica.
Lugar de Constitución : Belgica
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 39.779.452T.P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

folio 3

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/025782 Fecha 15 de agosto de 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/020435 A1 Fecha 11 de marzo de 2004

6 TÍTULO (54) COMPUESTOS DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE A LAS INTEGRINAS.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/12

8 Prioridad
SI ☒ NO ☐

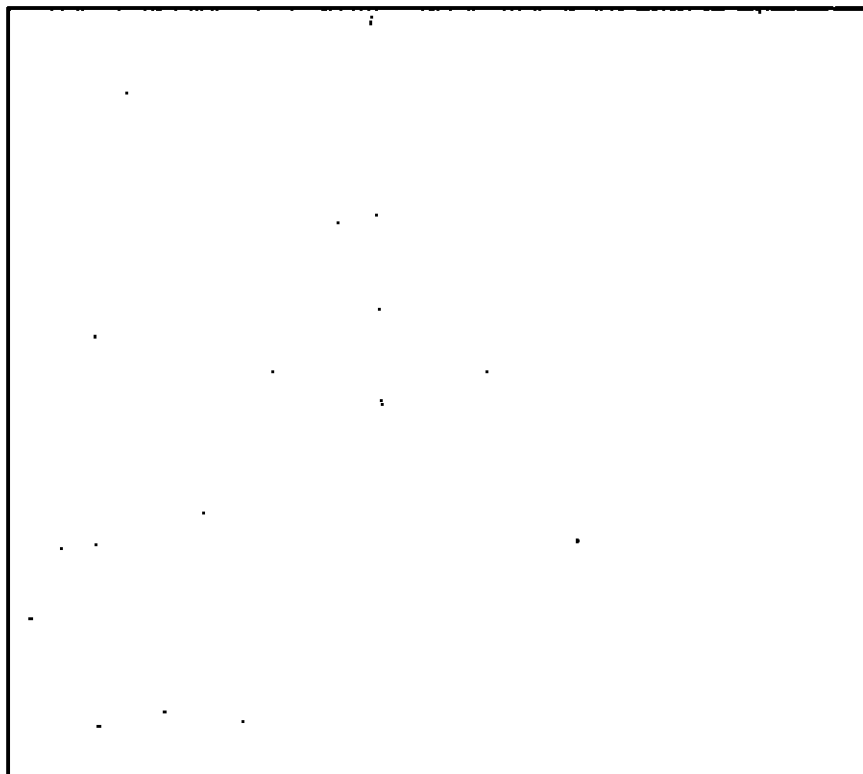
(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
16 de agosto de 2002

(31) Número de Solicitud
60/404,239

9 Comprobante de pago N.º 05 - 11.285 **Fecha** 14 de febrero de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☒ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2788/PCT

2732 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : HEN22397 00000000 Folios: 233
Fecha (AMD): 2005-03-10 16:40:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 11,285
FECHA : FEBRERO 14 DE 2005

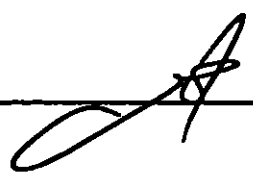
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	37884256	14/02/2005	11,714,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

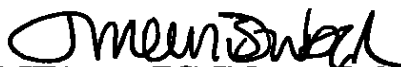
INVENTORES

1.) **DE CORTE, Bart**
(1590 Winding Road, South Hampton, Pennsylvania 18966, Estados Unidos de América);
2.) **KINNEY, William, A.**
(16 Thompson Mill Road, Newtown, Pennsylvania 18940, Estados Unidos de América);
3.) **MARYANOFF, Bruce, E.**
(4029 Devonshire Drive, Forest Grove, Pennsylvania 18922, Estados Unidos de América);
4.) **GHOSH, Shyamali**
(906 Patriot Lane, Norristown, Pennsylvania 19403, Estados Unidos de América);
5.) **LIU, Li**
(271 Fox Chase Lane, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **COMPUESTOS DE PIPERIDINILO
QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE A LAS
INTEGRINAS**".

Clase: C07D 401/12


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá Colombia S.A.
Tels: (571) 6162031 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax (571) 6161809

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.-

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM
hereby appoint
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciled in Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

DIRK WANTE.-

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
con domicilio en
BEERSE, BÉLGICA
nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traslados, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseñanza comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otra: acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.

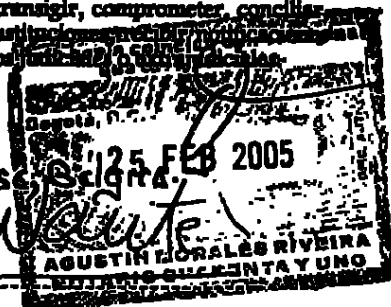
A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados en cualquier instancia.

Firmado en Beerse, Bélgica,

el 08.11.1996

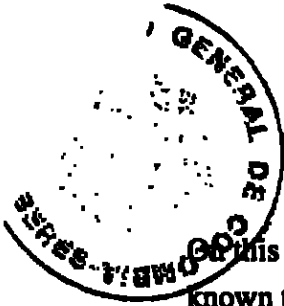
FIRMA



NOTARIAL CERTIFICATE

(individual)

)
) S.S.
)



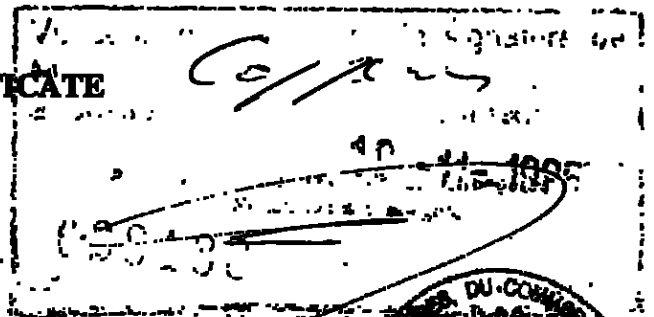
On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

(corporation)

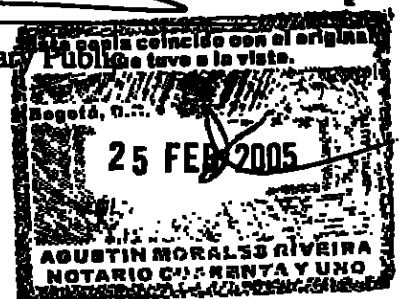
)
) S.S.
)



On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto, by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests.

Notary Public



FIRMA



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor DIRK WANTE en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

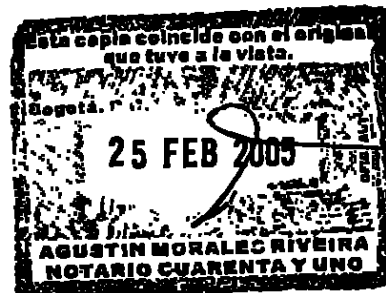
Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

No. 95


ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)





HA SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO.
96 DEC 28 AM 10:36
JEFE DE VERIFICACIONES
MINISTERIO DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
A-2008-00
321372
Cuya firma aparece en el
documento de semperna
las funciones indicadas

25 FEB 2009
AGUSTIN MONTEALEZ
NOTARIO CUARENTA Y UNO

8 10

Traducción Oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

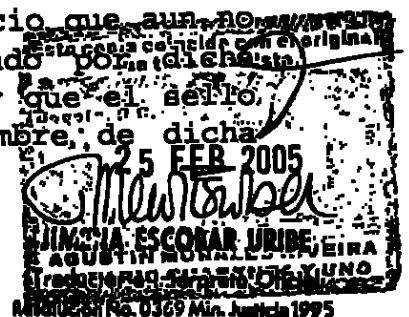
CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.



4
9

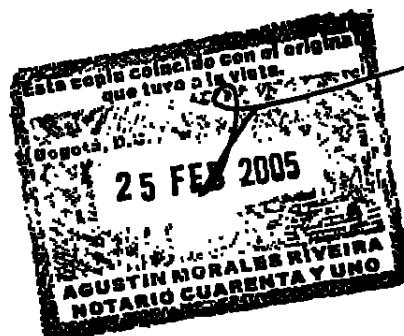
El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



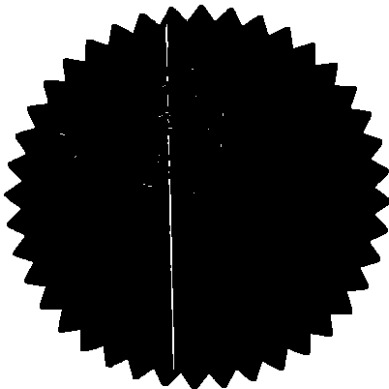
10/12
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 17TH DAY OF FEBRUARY 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A219289
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

CERTIFICATION

I hereby certify that I have compared the attached document with the original, and that such said document is a true copy of the original Assignment document as filed in the U.S. Patent Office in connection with USSN 60/404,239 filed AUGUST 16, 2002.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Christina A. Clickner", is written over a horizontal line.

**Christina A. Clickner
(Notary Public of New Jersey)
My Commission Expires:
March 2, 2005**

A S S I G N M E N T

Serial No. 60/404,239
Filed August 16, 2002

WHEREAS, Bart De Corte, William A. Kinney, Bruce E. Maryanoff, Shyamali Ghosh, Livia Brunner, Li Liu, and Robert A. Galemmo, residing at 1590 Winding Road, South Hampton, PA 18966; 16 Thompson Mill Rd., Newtown, PA 18940; 4029 Devonshire Drive, Forest Grove, PA 18922; 906 Patriot Lane, Norristown, PA 19403; 23 Barclay Ct., Blue Bell, PA 19422; 271 Fox Chase Lane, Doylestown, PA 18901; and 3039 Stump Hall Road, Collegeville, PA 19426; respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

PIPERIDINOYL CARBOXYLIC ACID INTEGRIN ANTAGONISTS

for which they have on the 16th day of August, 2002 filed a provisional application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, Janssen Pharmaceutica, NV, a corporation of Belgium, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring Assignors' entire right, title, and interest therein:

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations to them moving, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, and transferred, and do hereby sell, assign and transfer unto said Assignee their entire right, title and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application whose identification above by serial number and filing date, when available is hereby authorized, and in and to said application, all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors if this Assignment and sale had not been made;

And Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

15
13

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

16
14

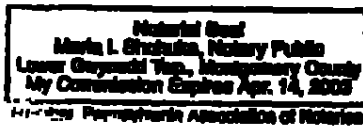
~~Bart De Corte~~

STATE OF *Texas*)

) 06.

COUNTY OF *Montgomery*)

Notary Public



IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set
their hands and seals this 25th day of September, 2002 .

William A. Kinney (L.S.)
William A. Kinney

STATE OF *Pennsylvania*) ss.
COUNTY OF *Hautgomery*)

BE IT REMEMBERED, That on this 25th day of September, 2002, before me, a Notary Public, personally appeared William A. Kinney, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Maria I. Shchukina
Notary Public



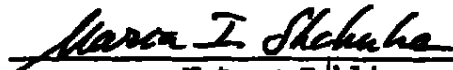
18
16

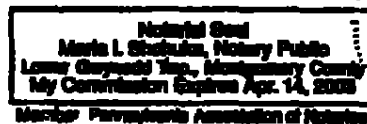
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set
their hands and seals this 23rd day of Sep, 2002


Bruce E. Maryanoff (L.S.)

STATE OF Pennsylvania
COUNTY OF Montgomery ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 23rd day of September, 2002, before me, a Notary Public, personally appeared Bruce E. Maryanoff, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public



19
17

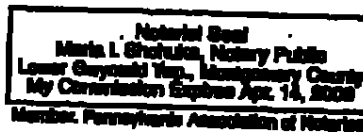
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set
their hands and seals this 29 day of September 2002

Shyamali Ghosh (L.S.)
Shyamali Ghosh

STATE OF Pennsylvania
COUNTY OF Montgomery ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 29th day of
September, 2002, before me, a Notary Public, personally
appeared Shyamali Ghosh, who I am satisfied is the person named
in and who executed the foregoing instrument in my presence, and
I having first made known to him/her the contents thereof,
he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered
the same as his/her voluntary act and deed for the uses and
purposes therein expressed.

Maria I. Shchuka
Notary Public



20
18

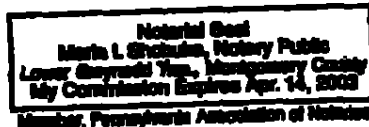
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set
their hands and seals this 23 day of September, 2002

L. Brunner (L.S.)
Livia Brunner

STATE OF Pennsylvania,
COUNTY OF Montgomery) ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 23rd day of September, 2002, before me, a Notary Public, personally appeared Livia Brunner, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Maria I. Shchukin
Notary Public



21
19

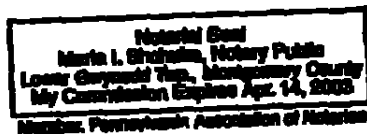
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set
their hands and seals this 27 day of Sept., 2002

Li Liu (L.S.)
Li Liu

STATE OF Pennsylvania)
COUNTY OF Montgomery) ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 27th day of
September, 2002, before me, a Notary Public, personally
appeared Li Liu, who I am satisfied is the person named in and
who executed the foregoing instrument in my presence, and I
having first made known to him/her the contents thereof, he/she
did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the
same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes
therein expressed.

Maria I. Shubala
Notary Public



22
20

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have hereunto set
their hands and seals this 23 day of September, 2002

Robert A. Galenno Jr.
Robert A. Galenno Jr.

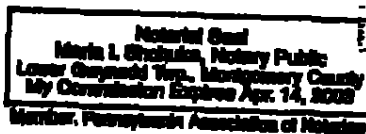
(L.S.)

RR
M/2/02

STATE OF Pennsylvania) ss.
COUNTY OF Montgomery

BE IT REMEMBERED, That on this 23rd day of September, 2002, before me, a Notary Public, personally appeared Robert A. Galenno, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

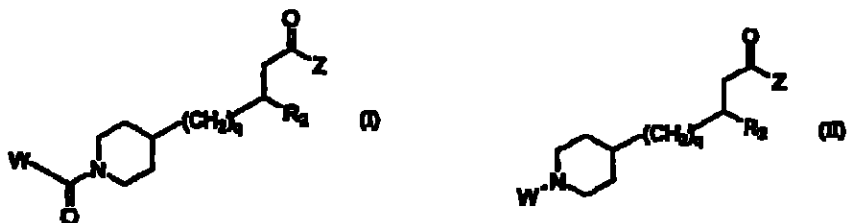
Maria I. Strickland
Notary Public



RESUMEN DE LA INVENCION

La invención está dirigida a compuestos de piperidinilo de fórmula (I) y (II),

5



10 que se unen selectivamente a los receptores de la integrina y con métodos para tratar un trastorno mediado por una integrina, en donde W, R₂, Z y q son como se describió en la solicitud.

15

20

DH

P05/144F

COMPUESTOS DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE A
LAS INTEGRINAS

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención se relaciona con compuestos novedosos y métodos para utilizarse en el tratamiento de un trastorno mediado por una integrina. Más particularmente, esta invención se relaciona con compuestos de ácido piperidinoil carboxílico, útiles como antagonistas selectivos del receptor de LA integrina, y métodos para tratar un trastorno mediado por una integrina.

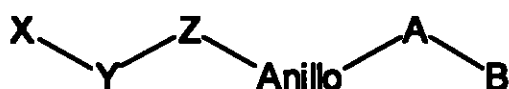
10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La Patente de los Estados Unidos 5,919,792 B1, describe antagonistas del receptor de la integrina $\alpha v \beta 3$ y $\alpha v \beta 5$ de la Fórmula general (I):

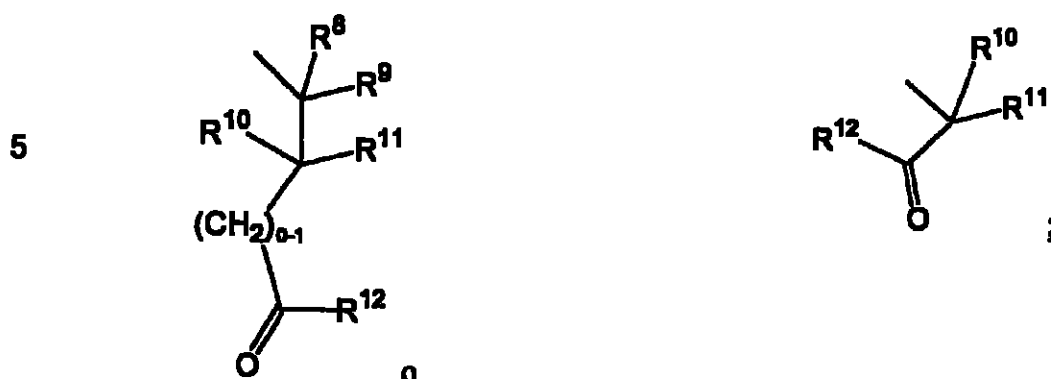
20



Fórmula (I)

en donde el Anillo es un sistema anular de 4 a 10 miembros, mono o policíclico, aromático o no aromático, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y no sustituido o sustituido con R^{27} y R^{28} ; X se selecciona de $-NR^1R^2$, $-NR^1-C(=NR^2)-CR^3$, $-C(=NR^2)-NHR^4$, $-NR^1-C(=NR^2)-NR^3R^4$, $-aril-NR^1NR^2$, $-aril-C(=NR^1)-NR^2R^3$, $-aril-NR^1-C(=NR^2)-NR^3R^4$, o un sistema anular de 4 a 10 miembros, mono o policíclico, aromático o no aromático, que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y no sustituido o sustituido con R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ; Y se selecciona de alquilenos de C_{0-10} , cicloalquilo de C_{3-10} , alquilenos de C_{0-8} , alquilenos de $C_{0-8}-NR^5$, $C(O)$ -alquilenos de C_{0-8} , alquilenos de $C_{0-8}-C(O)NR^5$ -alquilenos de C_{0-8} , alquilenos de $C_{0-8}-O$ -alquilenos de C_{0-8} , alquilenos de $C_{0-8}-NR^5$ -alquilenos de C_{0-8} , alquilenos de $C_{0-8}-S(O)_{0-2}$ -alquilenos de C_{0-8} , alquilenos de $C_{0-8}-SO_2-NR^5$ -alquilenos de C_{0-8} , alquilenos de $C_{0-8}-NR^5-SO$ -alquilenos de C_{0-8} , alquilenos de $C_{0-8}-C(O)$ -alquilenos de C_{0-8} , $(CH_2)_{0-8}aril(CH_2)_{0-8}$, $(CH_2)_{0-8}aril-C(O)-(CH_2)_{0-8}$, $(CH_2)_{0-8}aril-C(O)-NR^5$, $(CH_2)_{0-8}$, $(CH_2)_{0-8}aril-NR^5-C(O)-(CH_2)_{0-8}$ o $(CH_2)_{0-8}CH(OH)(CH_2)_{0-8}$; Z se selecciona de $(CH_2)_mNR^6C(=O)NR^7(CH_2)_n$, $(CH_2)_mC(=O)NR^6(CH_2)_n$, $(CH_2)_mNR^6C(=O)(CH_2)_n$, $(CH_2)_mC(=O)(CH_2)_n$, $(CH_2)_mC(=S)(CH_2)_n$, $(CH_2)_mSO_2(CH_2)_n$, $(CH_2)_mS(=O)(CH_2)_n$, $(CH_2)_mSO(CH_2)_n$, $(CH_2)_mSO_2(CH_2)_n$, $(CH_2)_mNR^6SO_2(CH_2)_n$, $(CH_2)_mCR^6=CR^7(CH_2)_n$, $(CH_2)_m-C\equiv C-(CH_2)_n$; en donde m y n son cada uno, de manera independiente, un entero de 0 a 6; A se selecciona de $(CH_2)_qSO(CH_2)_p$, $(CH_2)_qSO_2R^{29}(CH_2)_p$, $(CH_2)_qNR^{29}SO_2(CH_2)_p$, $(CH_2)_qNR^{29}C(O)NR^{30}(CH_2)_p$, $(CH_2)_qC(O)NR^{29}(CH_2)_p$, $(CH_2)_qNR^{29}C(O)(CH_2)_p$, $(CH_2)_qC(O)(CH_2)_p$, $(CH_2)_qC(S)(CH_2)_p$, $(CH_2)_qSO_2(CH_2)_p$, $(CH_2)_qS(O)(CH_2)_p$,

$(CH_2)_qCR^{28}=CR^{29}(CH_2)_p$, $(CH_2)_qC=C(CH_2)_p$; en donde p y q son cada uno, de manera independiente, un entero de 0 a 6; B se selecciona de



R^1 a R^7 y R^{17} a R^{30} , son cada uno, seleccionados de manera independiente,
 10 de hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-10} , aril-alquilo de C_{0-8} , aminoalquilo de C_{0-8} , acilamino de C_{1-3} alquilo de C_{0-8} , alquilamino de C_{1-8} alquilo de C_{0-8} , dialquilamino de C_{1-8} alquilo de C_{0-8} , arilalquilamino de C_{0-8} alquilo de C_{0-8} , alcoxiamino de C_{1-4} alquilo de C_{0-8} , hidroxialquilamino de C_{1-8} alquilo de C_{0-8} , alcoxi de C_{1-4} alquilo de C_{0-8} , carboxialquilo de C_{0-8} , alcoxycarbonilo de
 15 C_{1-4} alquilo de C_{0-8} , carboxialcoxi de C_{0-8} , hidroxialquilamino de C_{1-8} alquilo de C_{0-8} , hidroxialquilo de C_{0-8} , $-C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ o $-NR^{17}-C(=NR^{18}=NR^{19}R^{20})$; R^8 y R^9 son cada uno seleccionados de manera independiente, de hidrógeno, arilo, halógeno, aril- $(CH_2)_p$, hidroxilo, alquilcarbonilamino de C_{1-8} , arilalcoxi de C_{1-5} , alcoxycarbonilo de C_{1-5} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C_{1-8} , alquilcarboniloxi de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , amino, alquilamino de C_{1-8} , aminoalquilo de C_{1-8} , arilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo de C_{1-8} , hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo de C_{1-8} , alquilo de C_{1-8} (ya sea no sustituido o sustituido, con uno o más grupos seleccionados de halógeno,

20

hidroxilo, alquilcarbonilamino de C_{1-5} , arilalcoxi de C_{1-5} , alcoxicarbonilo de C_{1-5} ,
 aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C_{1-5} , alquilcarboniloxi de C_{1-5} ,
 cicloalquilo de C_{3-8} , oxo, amino, alquilamino de C_{1-3} , aminoalquilo de C_{1-3} ,
 arilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo de C_{1-5} , aminocarbonilo,
 5 aminocarbonilalquilo de C_{1-4} , hidroxicarbonilo o hidroxicarbonilalquilo de C_{1-5} ,
 $HC=C(CH_2)_r$, alquilo de $C_{1-6}-C=C(CH_2)_r$, cicloalquilo de $C_{3-7}-C=C(CH_2)_r$,
 aril- $C=C(CH_2)_r$, alquilarilo de $C_{1-6}-C=C(CH_2)_r$, $H_2C=CH(CH_2)_r$, alquilo de $C_{1-6}-$
 $CH=CH(CH_2)_r$, cicloalquilo de $C_{3-7}-CH=CH(CH_2)_r$, aril- $CH=CH(CH_2)_r$,
 alquilarilo de $C_{1-6}-CH=CH(CH_2)_r$, alquilo de $C_{1-6}-SO_2(CH_2)_r$, alquilarilo de $C_{1-6}-$
 10 $SO_2(CH_2)_r$, alcoxi de C_{1-6} , aril-alcoxi de C_{1-6} , arilalquilo de C_{1-6} , alquilamino de
 C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , arilamino, arilaminoalquilo de C_{1-6} , arilalquilamino de C_{1-6} ,
 arilalquilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi de
 C_{1-6} , dialquilamino de C_{1-6} , dialquilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} ,
 alquilaminocarboniloxi de C_{1-6} , alquilsulfonilamino de C_{1-6} , alquilsulfonilamino
 15 de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , arilsulfonilaminoalquilo de C_{1-6} , arilalquilsulfonilamino de
 C_{1-6} , arilalquilsulfonilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , alcoxicarbonilamino de C_{1-6} ,
 alcoxicarbonilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , ariloxicarbonilaminoalquilo de C_{1-6} ,
 arilalcoxicarbonilamino de C_{1-6} , arilalcoxicarbonilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} ,
 alquilcarbonilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , arilcarbonilaminoalquilo de C_{1-6} ,
 20 arilalquilcarbonilamino de C_{1-6} , arilalquilcarbonilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} ,
 aminocarbonilaminoalquilo de C_{1-6} , alquilaminocarbonilamino de C_{1-6} ,
 alquilaminocarbonilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , arilaminocarbonilaminoalquilo
 de C_{1-6} , arilalquilaminocarbonilamino de C_{1-6} , arilalquilaminocarbonilamino de

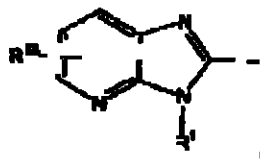
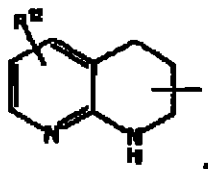
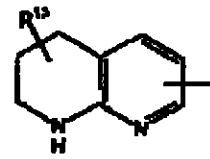
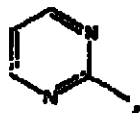
C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, aminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, alquilaminosulfonilamino de C₁₋₈, alquilaminosulfonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilaminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, arilalquilaminosulfonilamino de C₁₋₈, arilalquilaminosulfonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, alquilsulfonilo de C₁₋₈,
5 alquilsulfonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilsulfonilalquilo de C₁₋₈, arilalquilsulfonilo de C₁₋₈, arilalquilsulfonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, alquilcarbonilo de C₁₋₈, alquilcarbonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilcarbonilalquilo de C₁₋₈, arilalquilcarbonilo de C₁₋₈, arilalquilcarbonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, alquiltiocarbonilamino de C₁₋₈, alquiltiocarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈,
10 ariltiocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, arilalquiltiocarbonilamino de C₁₋₈, arilalquiltiocarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, alquilaminocarbonilo de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilaminocarbonilalquilo de C₁₋₈, arilalquilaminocarbonilo de C₁₋₈ o arilalquilaminocarbonilo de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, en donde el alquilo o los átomos de N pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más
15 sustituyentes seleccionados de R²¹ y R²²; o R⁸ y R⁹ se combinan para formar oxo; R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, seleccionados de manera independiente, de hidrógeno, arilo, halógeno, aril-(CH₂)_p-, hidroxilo, alquilcarbonilamino de C₁₋₈, arilalcoxi de C₁₋₅, alcoxicarbonilo de C₁₋₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₈, alquilcarboniloxi de C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, amino, alquilamino de
20 C₁₋₈, aminoalquilo de C₁₋₈, arilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo de C₁₋₈, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo de C₁₋₈, alquilo de C₁₋₈ (ya sea no sustituidos o sustituidos, con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino de C₁₋₅, arilalcoxi de C₁₋₅, alcoxicarbonilo de C₁₋₅,

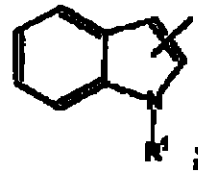
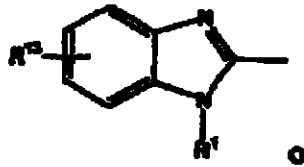
- aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₅, alquilcarboniloxi de C₁₋₅, cicloalquilo de C₃₋₈, oxo, amino, alquilamino de C₁₋₃, aminoalquilo de C₁₋₃, arilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo de C₁₋₅, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo de C₁₋₄, hidroxicarbonilo o hidroxicarbonilalquilo de C₁₋₅).
- 5 HC≡C(CH₂)_r, alquil de C₁₋₆-C≡C(CH₂)_r, cicloalquilo de C₃₋₇-C≡C(CH₂)_r, aril-C≡C(CH₂)_r, alquilaril de C₁₋₆-C≡C(CH₂)_r, H₂C=CH(CH₂)_r, alquil de C₁₋₆-CH=CH(CH₂)_r, cicloalquil de C₃₋₇-CH=CH(CH₂)_r, aril-CH=CH(CH₂)_r, alquilaril de C₁₋₆-CH=CH(CH₂)_r, alquil de C₁₋₆-SO₂(CH₂)_r, alquilaril de C₁₋₆-SO₂(CH₂)_r, alcoxi de C₁₋₆, arilalcoxi de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆alquilo
- 10 de C₁₋₆, arilamino, arilaminoalquilo de C₁₋₆, arilalquilamino de C₁₋₆, arilalquilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, alquilaminocarboniloxi de C₁₋₆, alquilsulfonilamino de C₁₋₆, alquilsulfonilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, arilsulfonilaminoalquilo de C₁₋₆, arilalquilsulfonilamino de
- 15 C₁₋₆, arilalquilsulfonilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, alcovicarbonilamino de C₁₋₆, alcovicarbonilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, arilalcovicarbonilaminoalquilo de C₁₋₆, arilalcovicarbonilamino de C₁₋₆, arilalcovicarbonilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, arilcarbonilaminoalquilo de C₁₋₆, arilalquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilcarbonilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆,
- 20 aminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₆, alquilaminocarbonilamino de C₁₋₆, alquilaminocarbonilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, arilaminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₆, arilalquilaminocarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilaminocarbonilamino de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, aminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₆, alquilaminosulfonilamino

de C_{1-8} , alquilaminosulfonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} ,
 arilaminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquilaminosulfonilamino de C_{1-8} ,
 arilalquilaminosulfonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alquilsulfonilo de C_{1-8} ,
 alquilsulfonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilsulfonilalquilo de C_{1-8} , arilalquilsulfonilo
 5 de C_{1-8} , arilalquilsulfonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alquilcarbonilo de C_{1-8} ,
 alquilcarbonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilcarbonilalquilo de C_{1-8} ,
 arilalquilcarbonilo de C_{1-8} , arilalquilcarbonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} ,
 alquiltiocarbonilamino de C_{1-8} , alquiltiocarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} ,
 ariltiocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquiltiocarbonilamino de C_{1-8} ,
 10 arilalquiltiocarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alquilaminocarbonil de
 C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilaminocarbonilalquilo de C_{1-8} , arilalquilaminocarbonilo de
 C_{1-8} , arilalquilaminocarbonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , policiclil de
 C_{7-20} alquilsulfonilamino de C_{0-8} alquilo de C_{0-8} , policiclil de
 C_{7-20} alquilcarbonilamino de C_{0-8} alquilo de C_{0-8} , policiclil de
 15 C_{7-20} alquilaminosulfonilamino de C_{0-8} alquilo de C_{0-8} , policiclil de
 C_{7-20} alquilaminocarbonilamino de C_{0-8} alquilo de C_{0-8} o policiclil de
 C_{7-20} alquilo oxycarbonilamino de C_{0-8} alquilo de C_{0-8} , en donde el alquilo o los
 átomos de N pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más
 sustituyentes seleccionados de R^{21} y R^{22} ; en donde el policiclilo puede estar
 20 no sustituido o sustituido con R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} , y con la condición de que el
 átomo de carbono al cual R^{10} y R^{11} , están unidos, esté él mismo unido a no
 más de un heteroátomo; o R^{10} y R^{11} se combinan para formar oxo, caso en el
 cual el átomo de carbono al cual R^{10} y R^{11} están unidos, puede él mismo

unirse a más de un heteroátomo; R^{12} se selecciona de hidroxilo, alquilo de C_{0-8} , arilalquilo de C_{0-8} , alquilcarbonilo de C_{1-8} , alquilo de C_{1-4} , arilalquilcarbonilo de C_{0-8} , alquilo de C_{1-4} , dialquilaminocarbonilmetilo de C_{1-8} , arildialquilaminocarbonilmetilo de C_{1-8} , o un L o D-aminoácido unido por un enlace amida, y en donde la porción del ácido carboxílico del aminoácido, está como el ácido libre o está esterificado por alquilo de C_{1-8} ; y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son cada uno, seleccionados de manera independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-10} , arilalquilo de C_{0-8} , tio, aminoalquilo de C_{0-8} , acilamino de C_{1-3} , alquilo de C_{0-8} , alquilamino de C_{1-8} , alquilo de C_{0-8} , dialquilamino de C_{1-8} , alquilo de C_{0-8} , arilalquilamino de C_{0-8} , alquilo de C_{0-8} , alcóxiamino de C_{1-4} , alquilo de C_{0-8} , hidroxialquilamino de C_{1-8} , alquilo de C_{0-8} , alcóxido de C_{1-4} , alquilo de C_{0-8} , carboxialquilo de C_{0-8} , alcóxicarbonil de C_{1-4} , alquilo de C_{0-8} , carboxialcoxido de C_{0-8} , hidroxialquilamino de C_{1-8} , alquilo de C_{0-8} , hidroxialquilo de C_{0-8} , $-C(=NR^{23})NR^{24}R^{25}$ o $NR^{23}-C(=NR^{24})NR^{25}R^{26}$; o R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se combinan para formar oxo; con la condición de que el Anillo no es un anillo de 6 miembros, monocíclico aromático; con la condición adicional de que cuando el Anillo es tienilo, entonces X se selecciona de

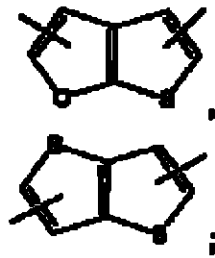
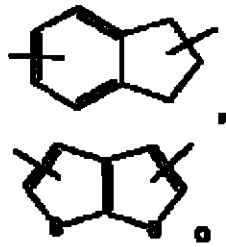
20





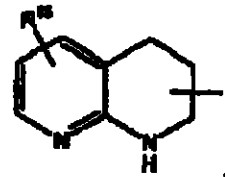
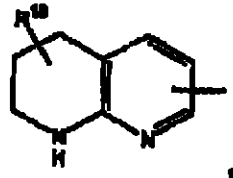
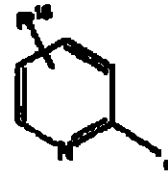
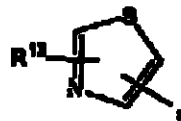
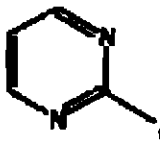
- 5 con la condición adicional de que cuando el Anillo se selecciona de isoxazol, isoxazolina, imidazol, imidazolina, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazol, indol, benzotiazol, benzoxazol,

10

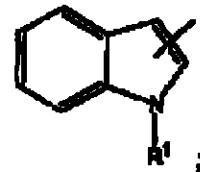
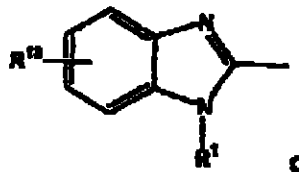
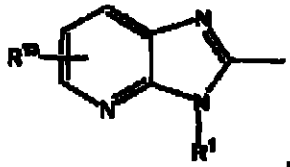


entonces X se selecciona de

15



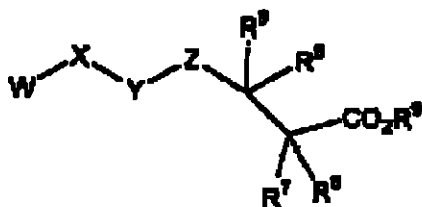
20



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La Patente de los Estados Unidos 6,211,191 B1, describe antagonistas del receptor de la integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ de la fórmula:

5



en donde W se selecciona del grupo que consiste de $-C(=NR^1)NR^1R^2$, $-NR^1-C(=NR^2)NR^1R^2$, un sistema anular de 5 ó 6 miembros, monocíclico, aromático o no aromático, que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno en el anillo están no sustituidos o sustituidos con un sustituyente R^1 , y los átomos de carbono del anillo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^1 , y un sistema anular de 9 a 14 miembros, policíclico, en donde uno o más de los anillos es aromático, y en donde el sistema anular policíclico tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno del anillo están no sustituidos o sustituidos con un sustituyente R^1 y los átomos de carbono en el anillo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^1 ; X se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_v-$, en donde cualquier átomo de carbono del metileno (CH_2) está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^1 ; y un sistema anular de 5 ó 6 miembros monocíclico, aromático o no aromático, que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos,

seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno del anillo están no sustituidos o sustituidos con un sustituyente R^1 , y los átomos de carbono en el anillo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^1 ; Y se selecciona del grupo que consiste de $-(CH_2)_m$,
 5 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-SO-(CH_2)_n$,
 $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-NR^4-$
 $(CH_2)_p$, $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p$, $-(CH_2)_m-$
 $S-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p$, $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p$, $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-O-$
 $(CH_2)_p$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p$ y $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p$, en donde
 10 cualquier átomo de carbono del metileno (CH_2) en Y, diferente que en R^4 ,
 puede sustituirse por uno o dos sustituyentes R^3 ; Z es un sistema anular de 6-
 11 miembros aromático o no aromático, mono o policíclico, que tiene de 0 a 6
 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, en donde el
 sistema anular está no sustituido o sustituido 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes oxo o
 15 tio, y no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
 manera independiente del grupo que consiste de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} , con la
 condición de que Z no sea fenilo o piridilo; R^1 y R^2 son cada uno,
 seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno,
 halógeno, alquilo de C_{1-10} , cicloalquilo de C_{3-8} , cicloheteroalquilo de C_{3-8} ,
 20 cicloalquil de C_{3-8} alquilo de C_{1-8} , cicloheteroalquil de C_{3-8} alquilo de C_{1-8} , arilo,
 arilalquilo de C_{1-8} , amino, aminoalquilo de C_{1-8} , acilamino de C_{1-3} , acilamino de
 C_{1-3} alquilo de C_{1-8} , (alquil de C_{1-8})_pamino, (alquil de C_{1-8})_paminoalquilo de C_{1-8} ,
 alcoxi de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} alquilo de C_{1-8} , hidroxicarbonilo,

hidroxycarbonilalquilo de C₁₋₈, alcoxicarbonilo de C₁₋₃, alcoxicarbonil de
 C₁₋₃alquilo de C₁₋₈, hidroxycarbonilalquilo de C₁₋₈, hidroxil, hidroxialquilo de
 C₁₋₈, alquilo de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi,
 trifluoroetoxi, alquil de C₁₋₈-S(O)_p, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilo,
 5 alquiloalquiloalquilo de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilo, (arilalquil de
 C₁₋₈)_pamino, (aril)_pamino, arilalquilsulfonilamino de C₁₋₈ y alquilsulfonilamino de
 C₁₋₈; o dos sustituyentes R¹, cuando están en el mismo átomo de carbono, se
 toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un
 grupo carbonilo; cada R³ se selecciona de manera independiente del grupo
 10 que consiste de hidrógeno, arilo, alquilo de C₁₋₁₀, aril-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-, aril-
 (CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-, aril-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-, aril-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
 aril-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-, aril-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-, halógeno, hidroxilo,
 oxo, trifluorometilo, alquilcarbonilamino de C₁₋₈, arilalcoxi de C₁₋₅,
 alcoxicarbonilo de C₁₋₅, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilo, alquilcarbonilo de
 15 C₁₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, (alquil de C₁₋₈)_pamino, aminoalquilo de C₁₋₈,
 arilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo de C₁₋₅, aminocarbonilo,
 aminocarbonilalquilo de C₁₋₈, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo de C₁₋₈,
 HC=C-(CH₂)_r-, alquil de C₁₋₈-C≡C-(CH₂)_r-, cicloalquil de C₃₋₇-C≡C-(CH₂)_r-, aril-
 C≡C-(CH₂)_r-, alquilaril de C₁₋₈-C≡C-(CH₂)_r-, CH₂=C-(CH₂)_r-, alquil de C₁₋₈-
 20 CH=CH-(CH₂)_r-, cicloalquil de C₃₋₇-CH=CH-(CH₂)_r-, aril-CH=CH-(CH₂)_r-,
 alquilaril de C₁₋₈-CH=CH-(CH₂)_r-, alquil de C₁₋₈-SO₂-(CH₂)_r-, alquilaril de C₁₋₈-
 SO₂-(CH₂)_r-, alcoxi de C₁₋₈, arilalcoxi de C₁₋₈, arilalquilo de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminoalquilo de C₁₋₈, (aril)_pamino, (aril)_paminoalquilo de C₁₋₈, (arilalquil de

C_{1-8})_pamino, (arilalquil de C_{1-8})_paminoalquilo de C_{1-8} , arilcarboniloxi,
 arilalquilcarboniloxi de C_{1-8} , (alquil de C_{1-8})_paminocarboniloxi,
 alquilsulfonilamino de C_{1-8} , arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino de C_{1-8} alquilo
 de C_{1-8} , arilsulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquilsulfonilamino de C_{1-8} ,
 5 arilalquilsulfonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alcoxicarbonilamino de C_{1-8} ,
 alcoxicarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , ariloxicarbonilaminoalquilo de C_{1-8} ,
 arilalcoxicarbonilamino de C_{1-8} , arilalcoxicarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} ,
 alquilcarbonilamino de C_{1-8} , alquilcarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} ,
 arilcarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquilcarbonilamino de C_{1-8} ,
 10 arilalquilcarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , aminocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} ,
 (alquil de C_{1-8})_paminocarbonilamino, (alquil de C_{1-8})_paminocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} ,
 (aril)_paminocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , (arilalquil de C_{1-8})_paminocarbonilamino,
 (arilalquilo de C_{1-8})_paminocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , aminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} ,
 15 (alquil de C_{1-8} alquil)_paminosulfonilamino, (alquil de C_{1-8})_paminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} ,
 (aril)_paminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , (arilalquil de C_{1-8})_paminosulfonilamino,
 (arilalquil de C_{1-8})_paminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , alquilsulfonilo de C_{1-8} , alquilsulfonil de
 C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilsulfonilalquilo de C_{1-8} , arilalquilsulfonilo de C_{1-8} ,
 20 arilalquilsulfonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alquilcarbonilo de C_{1-8} , alquilcarbonil de
 C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilcarbonilalquilo de C_{1-8} , arilalquilcarbonilo de C_{1-8} ,
 arilalquilcarbonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alquiltiocarbonilamino de C_{1-8} ,
 alquiltiocarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , ariltiocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} ,

arilalquiltiocarbonilamino de C₁₋₈, arilalquiltiocarbonilamino de C₁₋₈alquilo de
 C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilalquilo de C₁₋₈, (aril)_paminocarbonilalquilo de
 C₁₋₈, (arilalquil de C₁₋₈)_paminocarbonilo y (arilalquil de
 C₁₋₈)_paminocarbonilalquilo de C₁₋₈; o dos sustituyentes R³, cuando están en el
 5 mismo átomo de carbono, se toman junto con el átomo de carbono al cual
 están unidos para formar un grupo carbonilo o un grupo ciclopropilo, en donde
 cualquiera de los grupos alquilo de R³ está no sustituido o sustituido con uno a
 tres sustituyentes R¹, y con la condición de que cada R³ se selecciona de
 manera que en el compuesto resultante, el átomo o átomos de carbono al cual
 10 R³ está unido, está él mismo unido a no más de un heteroátomo; cada R⁴ se
 selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno,
 arilo, aminocarbonilo, cicloalquilo de C₃₋₈, aminoalquilo de C₁₋₈,
 (aril)_paminocarbonilo, (arilalquil de C₁₋₅)_paminocarbonilo, hidroxycarbonilalquilo
 de C₁₋₈, alquilo de C₁₋₈, arilalquilo de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminoalquilo de C₂₋₈,
 15 (arilalquil de C₁₋₈)_paminoalquilo de C₂₋₈, alquilsulfonilo de C₁₋₈, alcoxicarbonilo
 de C₁₋₈, ariloxicarbonilo, arilalcoxicarbonilo de C₁₋₈, alquilcarbonilo de C₁₋₈,
 arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilo,
 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo de C₁₋₈, (aril)_paminosulfonilo, (arilalquil de
 C₁₋₈)_paminosulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo de C₁₋₈, alquiltiocarbonilo
 20 de C₁₋₈, ariltiocarbonilo y arilalquiltiocarbonilo de C₁₋₈, en donde cualquiera de
 los grupos alquilo de R⁴ está no sustituido o sustituido con uno a tres
 sustituyentes R¹; R⁵ y R⁶ son cada uno, seleccionados de manera
 independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀, arilo, aril-

- $(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$, aril- $(CH_2)_r-S(O)_p-(CH_2)_s-$, aril- $(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$, aril- $(CH_2)_r-$
 $C(O)-N(R^4)-(CH_2)_s-$, aril- $(CH_2)_r-N(R^4)-C(O)-(CH_2)_s-$, aril- $(CH_2)_r-N(R^4)-(CH_2)_s-$,
 halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino de C_{1-8} , arilalcoxi de C_{1-5} ,
 alcóxicarbonilo de C_{1-5} , (alquil de C_{1-8})_paminocarbonilo, alquilcarboniloxi de
 5 C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , (alquil de C_{1-8})_pamino, aminoalquilo de C_{1-8} ,
 arilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo de C_{1-5} , aminocarbonilo,
 aminocarbonilalquilo de C_{1-8} , hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo de C_{1-8} ,
 $HC=C-(CH_2)_r$, alquil de $C_{1-8}-C=C-(CH_2)_r$, cicloalquil de $C_{3-7}-C=C-(CH_2)_r$, aril-
 $C=C-(CH_2)_r$, alquilaril de $C_{1-8}-C=C-(CH_2)_r$, $CH_2=CH-(CH_2)_r$, alquil de C_{1-8}
 10 $CH=CH-(CH_2)_r$, cicloalquil de $C_{3-7}-CH=CH-(CH_2)_r$, aril- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 alquilaril de $C_{1-8}-CH=CH-(CH_2)_r$, alquil de $C_{1-8}-SO_2-(CH_2)_r$, alquilaril de $C_{1-8}-$
 $SO_2-(CH_2)_r$, alcoxi de C_{1-8} , arilalcoxi de C_{1-8} , arilalquilo de C_{1-8} , (alquil de
 C_{1-8})_paminoalquilo de C_{1-8} , (aril)_pamino, (aril)_paminoalquilo de C_{1-8} , (arilalquil de
 C_{1-8})_pamino, (arilalquil de C_{1-8})_paminoalquilo de C_{1-8} , arilcarboniloxi,
 15 arilalquilcarboniloxi de C_{1-8} , (alquil de C_{1-8})_paminocarboniloxi,
 alquilsulfonilamino de C_{1-8} , arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino de C_{1-8} alquilo
 de C_{1-8} , arilsulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquilsulfonilamino de C_{1-8} ,
 arilalquilsulfonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alcóxicarbonilamino de C_{1-8} ,
 alcóxicarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , ariloxicarbonilaminoalquilo de C_{1-8} ,
 20 arilalcoxicarbonilamino de C_{1-8} , arilalcoxicarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} ,
 alquilcarbonilamino de C_{1-8} , alquilcarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} ,
 arilcarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquilcarbonilamino de C_{1-8} ,
 arilalquilcarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , aminocarbonilaminoalquilo de

39
37

C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilamino, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, (aril)_paminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, (arilalquil de C₁₋₈)_paminocarbonilamino, (arilalquil de C₁₋₈)_paminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, aminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈,
 5 (alquil de C₁₋₈)_paminosulfonilamino, (alquil de C₁₋₈)_paminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, (aril)_paminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, (arilalquil de C₁₋₈)_paminosulfonilamino, (arilalquil de C₁₋₈)_paminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, alquilsulfonilo de C₁₋₈, alquilsulfonilo de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilsulfonilalquilo de C₁₋₈, arilalquilsulfonilo de C₁₋₈, arilalquilsulfonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈,
 10 alquilcarbonilo de C₁₋₈, alquilcarbonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilcarbonilalquilo de C₁₋₈, arilalquilcarbonilo de C₁₋₈, arilalquilcarbonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, alquiltiocarbonilamino de C₁₋₈, alquiltiocarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, ariltiocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, arilalquiltiocarbonilamino de C₁₋₈, arilalquiltiocarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilalquilo de C₁₋₈, (aril)_paminocarbonilalquilo de C₁₋₈, (arilalquil de C₁₋₈)_paminocarbonilo y (arilalquil de C₁₋₈)_paminocarbonilalquilo de C₁₋₈; o R⁵ y R⁶ se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, en donde cualquiera de los grupos alquilo de R⁵ o R⁶ están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R¹ y con la
 15 condición de que cada R⁵ y R⁶ se seleccionen de manera que en el compuesto resultante, el átomo de carbono al cual R⁵ y R⁶ están unidos, esté él mismo unido a no más de un heteroátomo; R⁷ y R⁸ son cada uno, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno,

- alquilo de C_{1-10} , arilo, $\text{aril}-(\text{CH}_2)_r\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, $\text{aril}-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p-(\text{CH}_2)_s-$, $\text{aril}-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s-$, $\text{aril}-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_s-$, $\text{aril}-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s-$, $\text{aril}-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_s-$, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino de C_{1-8} , arilalcoxi de C_{1-5} , alcoxicarbonilo de C_{1-5} , (alquil de C_{1-8})_paminocarbonilo,
- 5 alquilcarboniloxi de C_{1-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , (alquil de C_{1-8})_pamino, aminoalquilo de C_{1-8} , arilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo de C_{1-5} , aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo de C_{1-8} , hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo de C_{1-8} , $\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r-$, alquil de $C_{1-8}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r-$, cicloalquil de $C_{3-7}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r-$, $\text{aril}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r-$, alquilaril de $C_{1-8}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r-$,
- 10 $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r-$, alquil de $C_{1-8}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r-$, cicloalquil de $C_{3-7}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r-$, $\text{aril}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r-$, alquilaril de $C_{3-7}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r-$, alquil de $C_{1-8}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r-$, alquilaril de $C_{1-8}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r-$, alcoxi de C_{1-8} , arilalcoxi de C_{1-8} , arilalquilo de C_{1-8} , (alquil de C_{1-8})_paminoalquilo de C_{1-8} , (aril)_pamino, (aril)_paminoalquilo de C_{1-8} , (arilalquil de C_{1-8})_pamino, (arilalquil de
- 15 C_{1-8})_paminoalquilo de C_{1-8} , arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi de C_{1-8} , (alquil de C_{1-8})_paminocarboniloxi, alquilsulfonilamino de C_{1-8} , arilcarbonilamino, arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilsulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquilsulfonilamino de C_{1-8} , arilalquilsulfonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alcoxicarbonilamino de C_{1-8} ,
- 20 alcoxicarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , ariloxicarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalcoxicarbonilamino de C_{1-8} , arilalcoxicarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alquilcarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilcarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquilcarbonilamino de C_{1-8} , arilalquilcarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} ,

aminocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , (alquil de C_{1-8})_paminocarbonilamino, (alquil de C_{1-8})_paminocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , (aril)_paminocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilaminocarbonilamino, (arilalquil de C_{1-8})_paminocarbonilamino, (arilalquil de C_{1-8})_paminocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} ,
5 aminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , (alquil de C_{1-8})_paminosulfonilamino, (alquil de C_{1-8})_paminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , (aril)_paminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , (arilalquil de C_{1-8})_paminosulfonilamino, (arilalquil de C_{1-8})_paminosulfonilaminoalquilo de C_{1-8} , alquilsulfonilo de C_{1-8} , alquilsulfonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilsulfonilalquilo de C_{1-8} , arilalquilsulfonilo de C_{1-8} ,
10 arilalquilsulfonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alquilcarbonilo de C_{1-8} , alquilcarbonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , arilcarbonilalquilo de C_{1-8} , arilalquilcarbonilo de C_{1-8} , arilalquilcarbonil de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , alquiltiocarbonilamino de C_{1-8} , alquiltiocarbonilamino de C_{1-8} alquilo de C_{1-8} , ariltiocarbonilaminoalquilo de C_{1-8} , arilalquiltiocarbonilamino de C_{1-8} , arilalquiltiocarbonilamino de C_{1-8} alquilo de
15 C_{1-8} , (alquil de C_{1-8})_paminocarbonilalquilo de C_{1-8} , (aril)_paminocarbonilalquilo de C_{1-8} , (arilalquil de C_{1-8})_paminocarbonilo, (arilalquil de C_{1-8})_paminocarbonilalquilo de C_{1-8} y policiclicil de C_{7-20} alquilsulfonilamino de C_{0-8} (sic); en donde cualquiera de los grupos alquilo de R^7 y R^8 está no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^1 , y con la condición de que cada R^7 y R^8 se seleccionen de
20 manera que en el compuesto resultante, el átomo de carbono al cual R^7 y R^8 están unidos, esté él mismo unido a no más de un heteroátomo; R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo de C_{1-8} , arilo, arilalquilo de C_{1-8} , alquilcarboniloxi de C_{1-8} alquilo de C_{1-4} , arilalquilcarboniloxi

42
40

de C₁₋₈alquilo de C₁₋₄, alquilaminocarbonilmetileno de C₁₋₈ y dialquilaminocarbonilmetileno de C₁₋₈; R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno, seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, arilo, halógeno, hidroxilo, oxo, aminocarbonilo, cicloalquilo de

5 C₃₋₈, aminoalquilo de C₁₋₈, (aril)_paminocarbonilo, hidroxycarbonilo, (arilalquil de C₁₋₅)_paminocarbonilo, hidroxycarbonilalquilo de C₁₋₈, arilalquilo de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminoalquilo de C₁₋₈, (arilalquil de C₁₋₈)_paminoalquilo de C₂₋₈, alquilsulfonilo de C₁₋₈, alcoxicarbonilo de C₁₋₈, ariloxycarbonilo, arilalcoxicarbonilo de C₁₋₈, alquilcarbonilo de C₁₋₈, arilcarbonilo,

10 arilalquilcarbonilo de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo de C₁₋₈, (aril)_paminosulfonilo, (arilalquil de C₁₋₈)_paminosulfonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₈, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo de C₁₋₈, arilalquilcarbonilo de C₁₋₈, alquiltiocarbonilo de C₁₋₈, ariltiocarbonilo, arilalquiltiocarbonilo de C₁₋₈, aril-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-, aril-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,

15 aril-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-, aril-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-, aril-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-, aril-(CH₂)_r-(R⁴)-(CH₂)_s-, HC=C-(CH₂)_r-, alquil de C₁₋₈-C=C-(CH₂)_r-, cicloalquil de C₃₋₇-C=C-(CH₂)_r-, aril-C=C-(CH₂)_r-, alquilaril de C₁₋₈-C=C-(CH₂)_r-, CH₂=CH-(CH₂)_r-, alquil de C₁₋₈-CH=CH-(CH₂)_r-, cicloalquil de C₃₋₇-CH=CH-(CH₂)_r-, aril-CH=CH-(CH₂)_r-, alquilaril de C₁₋₈-CH=CH-(CH₂)_r-, alquil de C₁₋₈-

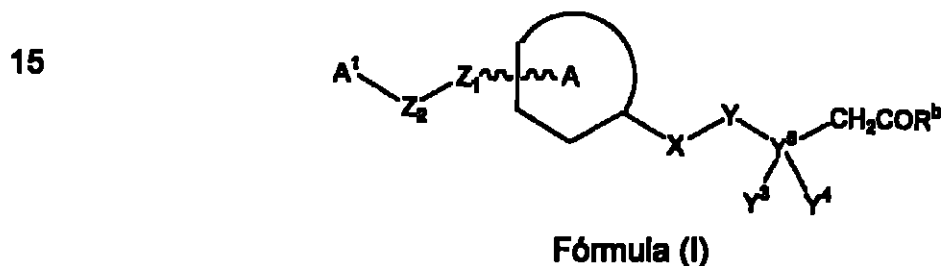
20 SO₂-(CH₂)_r-, alquilaril de C₁₋₈-SO₂-(CH₂)_r-, alquilcarbonilamino de C₁₋₈, arilalcoxi de C₁₋₅, alcoxicarbonilo de C₁₋₅, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilo, alquilcarboniloxi de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_pamino, aminocarbonilalquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, arilalcoxi de C₁₋₈, (aril)_pamino, (aril)_paminoalquilo de C₁₋₈,

- (arilalquil de C₁₋₈)_pamino, (arilalquil de C₁₋₈)_paminoalquilo de C₁₋₈, arilcarboniloxi, arilalquilcarboniloxi de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminocarboniloxi, alquilsulfonilamino de C₁₋₈, arilsulfonilamino, alquilsulfonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilsulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, arilalquilsulfonilamino de C₁₋₈,
 5 arilalquilsulfonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, alcoxicarbonilamino de C₁₋₈, alcoxicarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, ariloxicarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, arilalcovicarbonilamino de C₁₋₈, arilalcovicarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, alquilcarbonilamino de C₁₋₈, alquilcarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilcarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, arilalquilcarbonilamino de C₁₋₈,
 10 arilalquilcarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, aminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilamino, (alquil de C₁₋₈)_paminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, (aril)_paminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, (arilalquil de C₁₋₈)_paminocarbonilamino, (arilalquil de C₁₋₈)_paminocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, aminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈,
 15 (alquil de C₁₋₈)_paminosulfonilamino, (alquil de C₁₋₈)_paminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, (aril)_paminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, (arilalquil de C₁₋₈)_paminosulfonilamino, (arilalquil de C₁₋₈)_paminosulfonilaminoalquilo de C₁₋₈, alquilsulfonilo de C₁₋₈, alquilsulfonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilsulfonilalquilo de C₁₋₈, arilalquilsulfonilo de C₁₋₈, arilalquilsulfonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈,
 20 alquilcarbonilo de C₁₋₈, alquilcarbonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, arilcarbonilalquilo de C₁₋₈, arilalquilcarbonilo de C₁₋₈, arilalquilcarbonil de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, alquiltiocarbonilamino de C₁₋₈, alquiltiocarbonilamino de C₁₋₈alquilo de C₁₋₈, ariltiocarbonilaminoalquilo de C₁₋₈, arilalquiltiocarbonilamino de C₁₋₈,

44
42

arilalquiltiocarbonilamino de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , (alquil de C_{1-6})_paminocarbonilalquilo de C_{1-6} , (aril)_paminocarbonilalquilo de C_{1-6} , (arilalquil de C_{1-6})_paminocarbonilo y (arilalquil de C_{1-6})_paminocarbonilalquilo de C_{1-6} ; en donde cualquiera de los grupos alquilo de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} está no sustituido o sustituido con a (*sic*) tres sustituyentes R^1 ; en donde cada m es de manera independiente un entero de 0 a 6; cada n es de manera independiente un entero de 0 a 6; cada p es de manera independiente un entero de 0 a 2; cada r es de manera independiente un entero de 1 a 3; cada s es de manera independiente un entero de 0 a 3; cada t es un entero de 0 a 3; y v es de manera independiente un entero de 0 a 6; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La solicitud de patente WO 01/96334, describe antagonistas del receptor de la integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ de la Fórmula general (I):

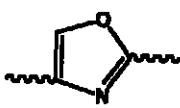


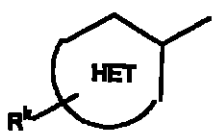
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

20

es un anillo de 4-8 miembros, monocíclico, o de 7-12 miembros, bicíclico, que contiene de 1 a 5 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste de O, N o S; saturado o no saturado opcionalmente, sustituido

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxilo, nitro, alcoxi, hidroxialquilo, tioalquilo, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonamida, acilo, acilamino, alquilsulfona, sulfonamida, alilo, alquenilo, metilendioxi, etilendioxi, alquinilo, carboxamida, ciano y $-(CH_2)_mCOR$, en donde m es 0-2 y R es hidroxilo, alcoxi, alquilo o amino; con la condición de que cuando Y^4 en la Fórmula I es H, el anillo A puede no ser oxazol, con X-Y que contiene una cadena lateral conectada al carbono 2 como

10 en ; el Anillo A puede contener además un grupo carboxamida, sulfona, sulfonamida o acilo. A^1 es heterociclo de 5-9 miembros, monocíclico

o de 8-14 miembros, policíclico, de la fórmula  que contiene al menos un átomo de nitrógeno, y opcionalmente, 1 a 4 heteroátomos o grupos, seleccionados de O, N, S, SO_2 o CO; saturados o no saturados opcionalmente; sustituidos opcionalmente por uno o más R^k , seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, tioalquilo, haloalquilo, ciano, amino, alquilamino, halógeno, acilamino, sulfonamida y -COR, en donde R es hidroxilo, alcoxi, alquilo o amino; o A^1 es $-N(R^5)-$ 15 $C(=Y^1)N(R^7)(R^8)$, en donde Y^1 se selecciona del grupo que consiste de $N-R^2$, O y S; R^2 se selecciona del grupo que consiste de H; alquilo; arilo; hidroxilo; alcoxi; ciano; amido; alquilcarbonilo; arilcarbonilo; alcoxycarbonilo; ariloxycarbonilo; haloalquilcarbonilo; haloalcoxycarbonilo; alquiltiocarbonilo; 20

ariltiocarbonilo; aciloximetoxicarbonilo; R^2 tomado junto con R^7 forma un heterociclo de 4-12 miembros que contiene un dinitrógeno, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes (*sic*), seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, tioalquilo, alquilamino, hidroxilo, ceto, alcoxi, halo, fenilo, amino, carboxilo o éster carboxílico; R^2 tomado junto con R^7 forma un heterociclo de 4-12 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, no saturado opcionalmente; R^2 tomado junto con R^7 forma un anillo heteroaromático de 5 miembros, fusionado con un anillo de arilo o heteroarilo; R^7 (cuando no se toma junto con R^2) y R^8 , se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de H; alquilo; aralquilo; amino; alquilamino; hidroxilo; alcoxi; arilamino; amido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo; alcóxicarbonilo; ariloxi; ariloxicarbonilo; haloalquilcarbonilo; haloalcóxicarbonilo; alquiltiocarbonilo; ariltiocarbonilo; aciloximetoxicarbonilo; cicloalquilo; bicicloalquilo; arilo; acilo; benzoilo; NR^7 y R^8 tomados juntos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros, que contiene un mononitrógeno, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, derivados de carboxilo, arilo o hidroxilo, y en donde el anillo contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N y S; R^5 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo; o A^1 es $-N(R^5)-C(=NR^7)Y^2$, en donde Y^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo; cicloalquilo; bicicloalquilo; arilo; heterociclos monocíclicos; Z_1 se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , CH_2O , O, NH, CO, S, SO, $CH(OH)$ y SO_2 ; Z_2 es un enlazante de 1-5 carbonos, que contiene

opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S y N; de manera alterna, Z_1 - Z_2 pueden contener además un grupo carboxamida, sulfona, sulfonamida, alquenilo, alquinilo o acilo; en donde los átomos de carbono y nitrógeno de Z_1 - Z_2 , están sustituidos opcionalmente por

5 alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfona, arilo, alcoxialquilo, hidroxilo, alquilamino, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, carboxialquilo, halógeno, haloalqui (*sic*) o acilamino; además, Z_1 - Z_2 puede contener un anillo de arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, sustituido opcionalmente con R^c , en donde el anillo del heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que

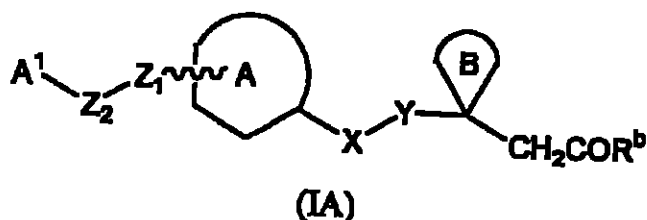
10 consiste de O, N y S; R^c se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxilo, alcoxi, carboxamida o ciano; X se selecciona del grupo que consiste de $-CHR^e$, $-NR^f$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ y $-CO-$, en donde R^e es H, alquilo inferior, alcoxi, cicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxilo, alquinilo, alquenilo, haloalquilo, tioalquilo o

15 arilo; en donde cuando R^e es hidroxilo, el grupo hidroxilo puede formar opcionalmente una lactona con la función del ácido carboxílico de la cadena; en donde R^f se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, arilo, aralquilo y haloalquilo; Y se selecciona del grupo que consiste de $(CH_2)_p$, $-CHR^g$, $-NR^g$, CO y SO_2 , en donde R^g se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo,

20 haloalquilo, alcoxialquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxi y carboxialquilo; en donde p es 0 ó 1; opcionalmente, el grupo X-Y puede contener una porción seleccionada del grupo que consiste de acilo, alquilo, sulfonilo, amino, éter, tioéter, carboxamido, sulfonamido, aminosulfonilo y

olefinas; Y^3 y Y^4 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de H, alquilo, haloalquilo, halógeno, arilo, araquilo (*sic*), heteroaralquilo, heteroarilo, hidroxialquilo, alquenos y alquino; en donde la cadena del alquilo puede ser lineal o ramificada, y contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, y puede contener además un grupo sulfona, sulfonamida, nitrilo, carboxamida, carboalcoxi o carboxilo; en donde los anillos de arilo y heteroarilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos (*sic*) que contienen opcionalmente 1-5 heteroátomos y en donde el anillo puede ser saturado o no saturado, y tales anillos pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxilo, nitro, alcoxi, hidroxialquilo, tioalquilo, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonamida, acilo, acilamino, alquilsulfona, sulfonamida, alilo, alqueno, metilendioxi, etilendioxi, alquino, carboxamida, ciano y $-(CH_2)_mCOR$, en donde m es 0-2 y R es hidroxilo, alcoxi, alquilo o amino; con la condición de que cuando Y^3 o Y^4 es H, Y^3 puede ser C o N, de otra manera Y^5 es C; o Y^3 tomado junto con Y^4 , forma un anillo B de 3-8 miembros, monocíclico, o de 7-11 miembros, bicíclico,

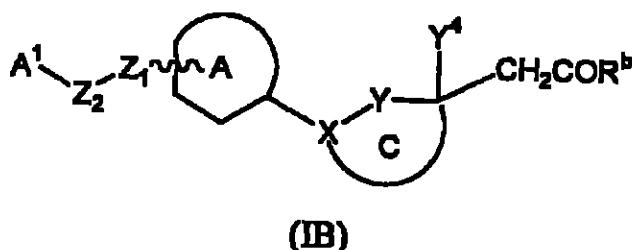
20



49
47

que contiene opcionalmente uno o más enlaces dobles, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos funcionales seleccionados de O, NR^g, S, CO o SO₂, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, alquino, ciano, alquilsulfona, sulfonamida, carboalcoxi y carboxialquilo; X tomado junto con Y³, forma un anillo C de 3-7 miembros, monocíclico,

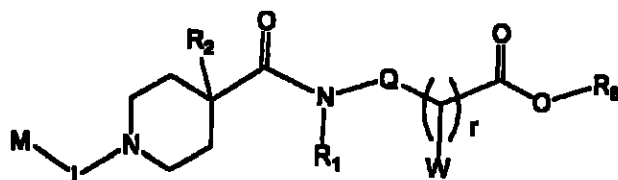
10



que contiene opcionalmente uno o mas enlaces dobles, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos funcionales seleccionados de O, NR^g, S, CO o SO₂, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo; R^b es X₂-R^h, en donde X₂ se selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^l, en donde R^h y R^l se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo y alcoxialquilo; y (sic).

20

La solicitud de Patente WO 01/23376, describe los antagonistas del receptor de la integrina $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ de la Fórmula general (I):



Fórmula (I)

5

en donde M se selecciona de alquileo de C₁-C₄ (sustituido opcionalmente dentro de la cadena de carbono con un sustituyente seleccionado de alquilo de C₁-C₄, alquenilo de C₂-C₄, cicloalquilo (en donde un átomo de carbono del anillo forma el punto de unión a la cadena de carbono) o arilo (sustituido

10 opcionalmente con halógeno), y sustituido en el carbono terminal con un sustituyente seleccionado de A), alquileo de C₂-C₄ (sustituido con un sustituyente seleccionado de A), heterociclileno (sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de A), heterociclenileno (sustituido con un sustituyente seleccionado de A), arileno (sustituido con un sustituyente

15 seleccionado de A), (alquilen de C₁-C₄)arilo (sustituido en el alquileo de C₁-C₄ con un sustituyente seleccionado de A) o arilenalquilo de (C₁-C₄) (sustituido en el arileno con un sustituyente seleccionado de A); A está presente opcionalmente, y se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, R₃HN-, (heteroaril)amino, (heterociclil)amino, R₃HNC(=NH)-, R₃HNC(=NH)NH-,

20 R₃HNC(=O)NH-, R₃C(=NH)NH-, (heterociclil)aminooxi, (heteroaril)aminooxi, R₃HNC(=NH)NHO-, R₃C(=NH)NHO-, R₃HNC(=NH)NHC(=O)- o R₃C(=NH)NHC(=O)-; en donde el heteroarilo y el heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados de

manera independiente de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, heteroarilo (sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₄), halógeno, hidroxí, nitro, ciano, trihaloalquilo de (C₁-C₄), alquilcarbonilo de C₁-C₄, alcoxicarbonilo de C₁-C₄, arilalcovicarbonilo de (C₁-C₄), R₃HN-, aminoalquilo de (C₁-C₄), alquilamino de C₁-C₄alquilo de (C₁-C₄) o di(alquil de C₁-C₄)aminoalquilo de (C₁-C₄); con la

condición de que si A es H₂NC(=NH)NH-, entonces, de manera dependiente, W no es hidrógeno cuando Q es -CH₂-; L se selecciona de -C(=O)-, -SO₂-, -OC(=O)- o -HNC(=O)-; R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo de C₁-C₈; R₂ se selecciona de hidrógeno o alquilo de C₁-C₈; R₃ se selecciona

de hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, arilo, arilalquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo, hidroxí, ciano o nitro; Q se selecciona de -CH₂-, -CH(alquilo de C₁-C₈)-, -CH(alquenilo de C₂-C₈)-, -CH(alquinilo de C₂-C₈)-, -CH(arilo)- (en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados de manera independiente de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, -O-(alquil de C₁-C₃)-O-, halógeno, hidroxí, trihaloalquilo de (C₁-C₃) o trihaloalcoxi de (C₁-C₃)), -CH(heteroarilo)- (en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxí, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, -O-(alquil de C₁-C₃)-O-, amino, alquilamino de C₁-C₄ o dialquilamino de (C₁-C₄)) o -CH(arilalquilo de (C₁-C₈))-; W se selecciona de

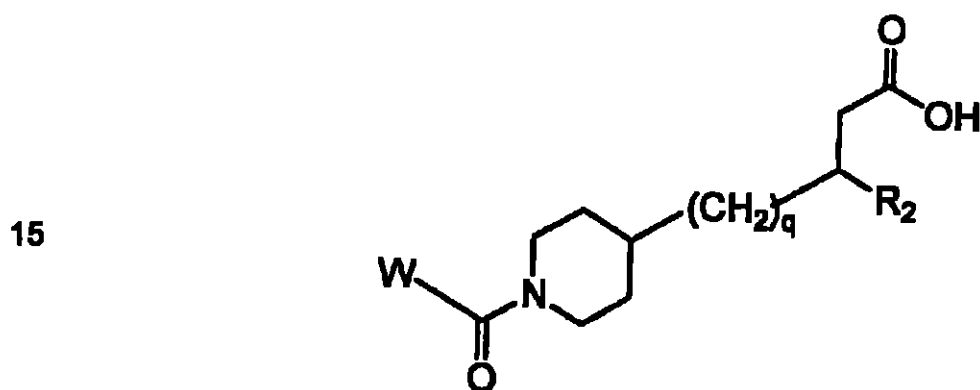
hidrógeno o N(R₄)T; r es un entero seleccionado de 0 ó 1; R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₈ o acilo de C₂-C₈; T se selecciona de R₅C(=O)-, R₅OC(=O)- o R₅C(=N-CN)-; R₅ se selecciona de alquilo de C₁-C₈, arilo, arilalquilo de (C₁-C₈) o amino (en donde el amino está sustituido

52
50

opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de alquilo de C₁-C₈; R₆ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, arilalquilo de (C₁-C₈), (R₇)Nalquilo de (C₁-C₈), (R₈)(R₇)Nalquilo de (C₁-C₈) o (R₈)(R₇)NC(=O)alquilo de (C₁-C₈); y, R₇ y R₈ se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo de C₁-C₈; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de piperidinoilo de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde

W es -alquilo de C₀₋₃(R₁), -alquilo de C₁₋₃(R_{1a}), -alquil de C₀₋₃-arilo(R₁, R₈), -alquil de C₀₋₃-heterociclilo(R₁, R₈), -alcoxi de C₀₋₃(R₁), -alcoxi de C₀₋₃-arilo(R₁, R₈), -alcoxi de C₀₋₃-heterociclilo(R₁, R₈),

R_1 es hidrógeno, $-N(R_4)_2$, $-N(R_4)(R_5)$, $-N(R_4)(R_6)$,
-heterociclilo(R_8) o -heteroarilo(R_8);

R_{1a} es $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$,
- $C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-$
5 CO_2-R_4 , $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-C_{1-8}alquilo(R_7)$ o $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$;

R_4 se selecciona de manera independiente de hidrógeno o
-alquilo de $C_{1-8}(R_7)$;

R_5 es $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=O)-cicloalquilo(R_8)$, $-C(=O)-$
heterociclilo(R_8), $-C(=O)-arilo(R_8)$, $-C(=O)-heteroarilo(R_8)$, $-C(=O)-N(R_4)-$
10 $cicloalquilo(R_8)$, $-C(=O)-N(R_4)-arilo(R_8)$, $-CO_2-R_4$, $-CO_2-cicloalquilo(R_8)$, $-CO_2-$
 $arilo(R_8)$, $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-$
 $N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$,
- $C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-alquilo$ de $C_{1-8}(R_7)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-$
 $C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-N(R_4)-$
15 $C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-$
 $C(=N-R_4)-CO_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-alquilo$ de $C_{1-8}(R_7)$, $-N(R_4)-$
 $C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2-alquilo$ de $C_{1-8}(R_7)$, $-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2-$
 $cicloalquilo(R_8)$ o $-SO_2-arilo(R_8)$;

R_6 es $-cicloalquilo(R_8)$, $-heterociclilo(R_8)$, $-arilo(R_8)$ o
20 $-heteroarilo(R_8)$;

R_7 es uno o dos sustituyentes seleccionados de manera
independiente de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, $-NH_2$, $-NH-alquilo$ de $C_{1-8}(R_9)$,
- $N(alquilo$ de $C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-alquilo$ de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$,

-C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH -S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquil de C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquil de C₁₋₈-alcoxi de C₁₋₈(R₉), -S-alquil de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-alquilo(R₁₀), ciano, (halo)₁₋₃, hidroxilo, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) o -heteroarilo(R₁₀);

R₉ es uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -cicloalquilo(R₁₀) o -arilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y en donde R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉), -alcoxi de C₁₋₈(R₉), -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de

55
53

$C_{1-8}(R_9)$, $-SO_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9))_2$, $-SO_2\text{-arilo}(R_{10})$, $-SH$, $-S\text{-alquilo } C_{1-8}(R_9)$,
 $-S\text{-alquil de } C_{1-8}$ $-S\text{-alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-S\text{-alquil de } C_{1-8}\text{-alcoxi } C_{1-8}(R_9)$, $-S\text{-alquil}$
 de $C_{1-8}\text{-NH-alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-NH_2$, $-NH\text{alquilo de } C_{1-8}(R_9)$, $-N(\text{alquilo de}$
 $C_{1-8}(R_9))_2$, ciano, halo, hidroxí, nítro, oxo, $-\text{cicloalquilo}(R_{10})$, $-\text{heterocicilo}(R_{10})$,
 5 $-\text{arilo}(R_{10})$ o $-\text{heteroarilo}(R_{10})$ cuando está unido a un átomo de carbono;

R_9 es hidrógeno, $-\text{alcoxi de } C_{1-8}$, $-NH_2$, $-NH\text{-alquilo de } C_{1-8}$,
 $-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-C(=O)-$
 $N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-SO_2\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-SO_2-$
 NH_2 , $-SO_2\text{-NH-alquilo de } C_{1-8}$, $-SO_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, ciano, $(\text{halo})_{1-3}$, hidroxí,
 10 nítro u oxo;

R_{10} es uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera
 independiente de hidrógeno, $-\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)\text{-alquilo de } C_{1-8}$,
 $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-CO_2H$,
 $-CO_2\text{-alquilo de } C_{1-4}$, $-SO_2\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2\text{-NH-alquilo de } C_{1-8}$ o
 15 $-SO_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$ cuando está unido a un átomo de nítrógeno; y, en
 donde R_{10} es uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera
 independiente de hidrógeno, $-\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-\text{alcoxi } C_{1-8}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$
 $\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de}$
 $C_{1-8})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2\text{-alquilo de } C_{1-4}$, $-SO_2\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2\text{-NH-}$
 20 $\text{alquilo de } C_{1-8}$, $-SO_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-NH_2$, $-NH\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-N(\text{alquilo}$
 de $C_{1-8})_2$, ciano, halo, hidroxí, nítro u oxo cuando está unido a un átomo de
 carbono;

R_2 es hidrógeno, -alquilo de $C_{1-6}(R_7)$, -alquenilo de $C_{2-6}(R_7)$, -alquinilo de $C_{2-6}(R_7)$, -cicloalquilo(R_8), heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8); y,

q es 0, 1, 2 ó 3;

5 y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y enantiómeros del mismo.

La presente invención también está dirigida a métodos para producir los presentes compuestos de ácido piperidinoil carboxílico, y composiciones farmacéuticas y medicamentos de los mismos.

10 La presente invención está dirigida además a un método para tratar o aminorar un trastorno mediado por un receptor de la integrina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I), en donde W es -alquilo de $C_{0-3}(R_1)$ o -alquil de C_{0-3} -arilo(R_1 , R_8).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde W es -alquilo de $C_{0-3}(R_1)$ o -alquil de C_{0-3} -fenilo(R_1 , R_8).

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de
20 Fórmula (I), en donde R_1 es - $N(R_4)(R_8)$, -heterociclilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R_1 es - $N(R_4)(R_8)$, -dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo(R_8),

-tetrahidropirimidinilo(R₈), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈), -tetrahidro-1H-
acepino[2,3-b]piridinilo(R₈) o -piridinilo(R₈).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de
Fórmula, en donde R₁ es -N(R₄)(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -tetrahidro-
5 1,8-naftiridinilo(R₈).

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de
Fórmula (I), en donde R_{1a} es -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-
N(R₄)(R₈), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-
R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇) o -C(=N-R₄)-N(R₄)-
10 SO₂-N(R₄)₂.

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de
Fórmula (I), en donde R₄ es hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₇).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de
Fórmula (I), en donde R₄ es hidrógeno.

15 Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de
Fórmula (I), en donde R₅ es -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈),
-C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈), -C(=O)-heteroarilo(R₈), -C(=O)-
N(R₄)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-cicloalquilo(R₈),
-CO₂-arilo(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -C(=N-
20 R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄,
-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -N(R₄)-
C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -N(R₄)-
C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-

36
46

R_4)-N(R_4)-CO₂- R_4 , -N(R_4)-C(=N- R_4)-N(R_4)-SO₂-alquilo de C₁₋₄(R_7), -N(R_4)-C(=N- R_4)-N(R_4)-SO₂-N(R_4)₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R_7), -SO₂-N(R_4)₂, -SO₂-cicloalquilo(R_8) o -SO₂-arilo(R_8).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de
5 Fórmula (I), en donde R_5 es -C(=O)- R_4 , -C(=O)-N(R_4)₂, -CO₂- R_4 , -C(R_4)(=N- R_4), -C(=N- R_4)-N(R_4)₂, -C(=N- R_4)-N(R_4)(R_6), -N(R_4)-C(R_4)(=N- R_4), -N(R_4)-C(=N- R_4)-N(R_4)₂, -N(R_4)-C(=N- R_4)-N(R_4)(R_6), -SO₂-alquilo C₁₋₄(R_7) o -SO₂-N(R_4)₂.

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de
10 Fórmula (I), en donde R_6 es -heterociclilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de
Fórmula (I), en donde R_6 es -dihidroimidazolilo(R_8), -tetrahidropiridinilo(R_8), -tetrahidropirimidinilo(R_8) o -piridinilo(R_8).

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de
15 Fórmula (I), en donde R_7 es de uno a dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄(R_9), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R_9), -N(alquilo de C₁₋₄(R_9))₂, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R_9), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R_9), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R_9))₂, -C(=O)-NH-arilo(R_{10}), -C(=O)-cicloalquilo(R_{10}), -C(=O)-heterociclilo(R_{10}), -C(=O)-
20 arilo(R_{10}), -C(=O)-heteroarilo(R_{10}), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R_9), -CO₂-arilo(R_{10}), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-alquilo de C₁₋₄(R_9), -S-alquil de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄(R_9), -S-alquil de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄(R_9), -S-alquil de C₁₋₄-NH-alquilo de C₁₋₄(R_9), -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R_9), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alcoxi de C₁₋₄(R_9), -SO₂-

BT
57

N(alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, $-SO_2$ -arilo(R_{10}), ciano, (halo)₁₋₃, hidroxí, nitro, oxo, -cicloalquilo(R_{10}), -heterociclilo(R_{10}), -arilo(R_{10}) o -heteroarilo(R_{10}).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R_7 es de uno a dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-NH_2$, -NH-alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -N(alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, (halo)₁₋₃, hidroxí u oxo.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R_7 es hidrógeno.

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I), en donde R_8 es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)-cicloalquilo(R_{10})$, $-C(=O)-heterociclilo(R_{10})$, $-C(=O)$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-CO_2$ -arilo(R_{10}), $-C(=NH)NH_2$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, $-SO_2$ -alquilo(R_{10}), -cicloalquilo(R_{10}) o -arilo(R_{10}), cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_9 de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-cicloalquilo(R_{10}), -O-arilo(R_{10}), $-C(=O)H$, $C(=O)$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_{11})$)₂, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)-cicloalquilo(R_{10})$, $-C(=O)-heterociclilo(R_{10})$, $-C(=O)$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-CO_2$ -

arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -SH, -S-alquilo C₁₋₄(R₉), -S-alquil de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄(R₉), -S-alquil de C₁₋₄-alcoxi de C₁₋₄(R₉), -S-alquil de C₁₋₄-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉),
 5 -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano, halo, hidroxí, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) o -heteroarilo(R₁₀), cuando está unido a un átomo de carbono.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de
 10 manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉) o -SO₂-NH₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₉ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉),
 15 -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, ciano, halo, hidroxí, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de
 20 Fórmula (I), en donde R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₉), cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₉ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉),

-alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}), $-NH_2$, -NH-alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -N(alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, halo, hidroxí u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R_9 es de uno a cuatro sustituyentes
5 seleccionados de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_9 es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}) o hidroxí cuando está unido a un átomo de carbono.

10 Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I), en donde R_9 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, $-C(=O)H$; $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, ciano, (halo)₁₋₃,
15 hidroxí, nitró u oxo.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R_9 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)$ -alcoxi de C_{1-4} , (halo)₁₋₃, hidroxí u oxo.

20 Un aspecto adicional de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R_9 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, (halo)₁₋₃ o hidroxí.

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I), en donde R_{10} es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-4})₂,
5 $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-NH_2$, SO_2-NH -alquilo de C_{1-4} o $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-4})₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_{10} es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-4})₂,
10 $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, ciano, halo, hidroxí, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de
15 Fórmula (I), en donde $(R_{10})_{1-4}$ es hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, halo, hidroxí, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye
20 compuestos de Fórmula (I), en donde R_{10} es hidrógeno.

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I), en donde R_2 es hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, -alqueno de

$C_{2-4}(R_7)$, -alquinilo de $C_{2-4}(R_7)$, -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R_2 es hidrógeno, -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8),
5 -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), en donde R_2 es hidrógeno, -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -fenilo(R_8), -naftalenilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de
10 Fórmula (I), en donde R_2 es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R_8), -1,3-benzodioxolilo(R_8), -dihidrobenzofuranilo(R_8), -tetrahydroquinolinilo(R_8), -fenilo(R_8), -naftalenilo(R_8), -piridinilo(R_8), -pirimidinilo(R_8) o -quinolinilo(R_8).

Los aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), en donde q es 1, 2 ó 3.

15 Los aspectos de la presente invención incluyen una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-CH_2-Ph(3-R_1)$; R_1 es

20 -1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R_2 es H y q es 0;

un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-Ph(3-R_1)$; R_1 es

-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R_2 es H y q es 0;

- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-\text{CH}_2\text{-Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 es
- es
- 1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 0;
- 5 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 0;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 0;
- 10 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 2;
- 15 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(\text{CH}_2)_3\text{-R}_1$; R_1 es -NH-piridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 2;
- 20 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-\text{Ph}(3\text{-R}_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(\text{CH}_2)_2\text{-R}_1$; R_1 es

- 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo
y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -Ph(3-R₁); R₁ es
-NH-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R₂ es -3-quinolinilo y q es 2;
- 5 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es
-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -Ph y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es
-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo
y q es 0;
- 10 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -CH₂-R₁; R₁ es
-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,3-benzodioxol-5-ilo
y q es 0;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -(CH₂)₃-R₁; R₁ es
-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -(6-MeO)piridin-3-ilo y
15 q es 0;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es
-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,4,5,6-tetrahidro-2-
Me-pirimidin-5-ilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es
20 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R₂ es -1,2,3,4-tetrahidro-3-
quinolinilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -(CH₂)₂-R₁; R₁ es

- 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo
y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es
-5,6,7,8-tetrahidro-13-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y
- 5 q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es
-NH-piridin-2-ilo; R_2 es
-3-quinolinilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es
- 10 -NH-piridin-2-ilo; R_2 es
-1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es
-NH-piridin-2-ilo; R_2 es
-1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 0;
- 15 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es
-NH-piridin-2-ilo; R_2 es
-(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es
-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo
- 20 y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es
-NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-2-pirimidinilo; R_2 es -1,3-
benzodioxol-5-ilo y q es 1;

- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 1;
- 5 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F)Ph y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F)Ph y q es 1;
- 10 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(4-F)Ph y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(4-F)Ph y q es 1;
- 15 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-Me)pirimidin-5-ilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo y q es 1;
- 20 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3,5-F₂)Ph y q es 1;

- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(3,5-F_2)Ph$ y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(3-CF_3)Ph$ y q es 1;
- 5 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(4-OCF_3)Ph$ y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(3-F-4-Ph)Ph$ y q es 1;
- 10 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(3-F-4-OMe)Ph$ y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es $-(4-OPh)Ph$ y q es 1;
- 15 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -4-isoquinolinilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 1;
- 20 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -5-dihidrobenzofuranilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

- 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,4-(OMe)₂-pirimid-5-ilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-OMe)pirimidin-5-ilo y q es 1;
- 5 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 2;
- 10 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-3,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-3,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 2;
- 15 y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-3,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 2;
- 20 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxo1-5-ilo y q es 2;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-CH_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo

y q es 2; y,

un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2-naftalenilo y q es

5 1.

Otro aspecto de la presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es

10 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 0;

un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo

y q es 0;

15 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-

quinolinilo y q es 1;

un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y

20 q es 1;

un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F)Ph y q es 1;

un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es

- 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 1;
 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es
 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-Me)pirimidin-5-ilo
 y q es 1;
- 5 un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es
 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,3-dihidro-
 benzofuran-6-ilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula, en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es
 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -4-isoquinolinilo y q
 10 es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es
 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 1;
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es
 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,4-(OMe)₂pirimid-5-
 15 ilo y q es 1; y,
- un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es
 -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-OMe)pirimidin-5-
 ilo y q es 1.
- Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de
 20 Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-
 2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 0.

22
20

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 0.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de
5 Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 1.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 1.

10 Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -(3-F)Ph y q es 1.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-
15 2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 1.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-Me)pirimidin-5-ilo y q es 1.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de
20 Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo y q es 1.

25
21

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -4-isoquinolinilo y q es 1.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de
5 Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 1.

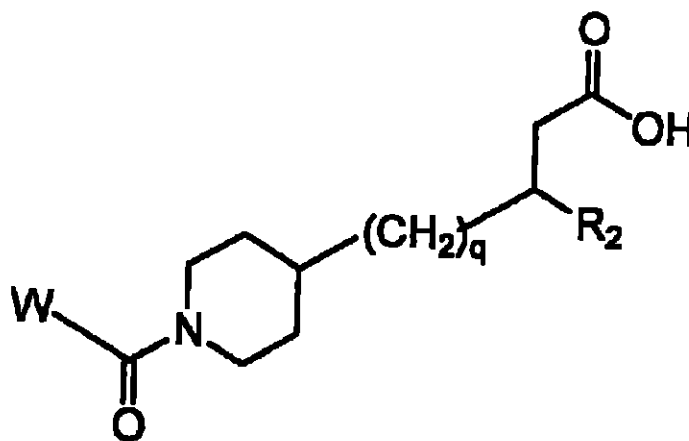
Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,4-(OMe)₂-pirimid-5-ilo y q es 1.

10 Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-OMe)pirimidin-5-ilo y q es 1.

Los aspectos de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (I) :

15

20



Fórmula (I)

79
72

en donde W, R₁, R₂, R₆, R₈, R₉ y q son como se definió previamente; y, de manera preferida, en donde W es -alquilo de C₀₋₃(R₁) o -alquil de C₀₋₃-fenilo(R₁, R₈);

R₁ es -NH(R₈);

5 R₂ es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R₈), -1,3-benzodioxolilo(R₈), -dihidrobenzofuranilo(R₈), -tetrahydroquinolinilo(R₈), -fenilo(R₈), -naftalenilo(R₈), -piridinilo(R₈), -pirimidinilo(R₈) o -quinolinilo(R₈);

R₆ es -dihidroimidazolilo(R₈), -tetrahidropiridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -piridinilo(R₈);

10 R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₉), cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀) o hidroxilo cuando está unido a un átomo de

15 carbono;

R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halo)₁₋₃ o hidroxilo; y,

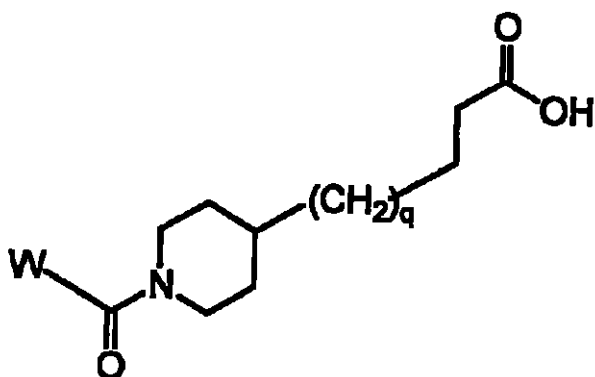
q es 1, 2 ó 3;

y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y

20 enantiómeros del mismo.

Los aspectos de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I.2):

5



Fórmula (I.2)

en donde W, R₁, R₈, R₉ y q son como se definió previamente;
y, de manera preferida, en donde W es -alquilo de C₀₋₃(R₁) o -alquil de C₀₋₃-
10 fenilo(R₁, R₈);

R₁ es -NH(R₈), -dihidro-1H-pirroló[2,3-b]piridinilo(R₈),
-tetrahidropirimidinilo(R₈), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₈), -tetrahidro-1H-
acepino[2,3-b]piridinilo(R₈) o -piridinilo(R₈);

R₈ es -dihidroimidazolilo(R₈), -tetrahidropiridinilo(R₈),
15 -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -piridinilo(R₈);

R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera
independiente de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₉) cuando está unido a un
átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es de uno a cuatro sustituyentes
seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉),
20 -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-arilo(R₁₀) o hidroxí cuando está unido a un átomo de
carbono;

R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄,
-N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halo)₁₋₃ o hidroxí; y,

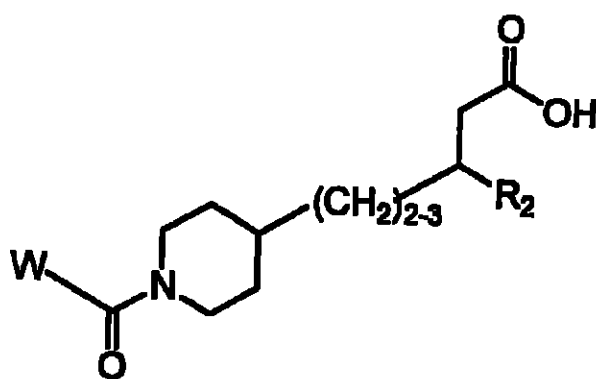
q es 1, 2 ó 3;

y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y enantiómeros del mismo.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I.2), en donde R_1 es $-NH(R_8)$, $-tetrahidropirimidinilo(R_8)$ o $-tetrahydro-1,8-naftiridinilo(R_8)$; y, todas las otras variables son como se definió previamente.

Los aspectos de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I.3):

10



15

Fórmula (I.3)

en donde W, R_1 , R_2 , R_8 , R_9 y R_9 son como se definió previamente; y, de manera preferida, en donde W es $-alquilo$ de $C_{0-3}(R_1)$ o $-alquil$ de C_{0-3} -fenilo(R_1 , R_8);

20

R_1 es $-NH(R_8)$, $-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo(R_8)$, $-tetrahidropirimidinilo(R_8)$, $-tetrahydro-1,8-naftiridinilo(R_8)$, $-tetrahydro-1H-acepino[2,3-b]piridinilo(R_8)$ o $-piridinilo(R_8)$;

77
75

R_2 es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R_8), -1,3-benzodioxolilo(R_8), -dihidrobenzofuranilo(R_8), -tetrahydroquinolinilo(R_8), -fenilo(R_8), -naftalenilo(R_8), -piridinilo(R_8), -pirimidinilo(R_8) o -quinolinilo(R_8);

R_8 es -dihidroimidazolilo(R_8), -tetrahidropiridinilo(R_8),
5 -tetrahidropirimidinilo(R_8) o - piridinilo(R_8);

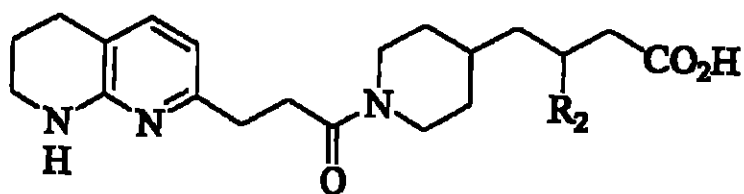
R_8 es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
10 -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}) o hidroxilo cuando está unido a un átomo de carbono; y,

R_9 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, (halo)₁₋₃ o hidroxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y
15 enantiómeros del mismo.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I.3), en donde R_1 es $-NH(R_8)$, -tetrahidropirimidinilo(R_8) o -tetrahydro-1,8-naftiridinilo(R_8); y, todas las otras variables son como se definió previamente.

20 Los aspectos de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I.4):



Fórmula (I.4)

5

en donde R_2 es como se definió previamente; y además, se selecciona del grupo que consiste de -2-benzofuranilo, -3-benzofuranilo, -4-benzofuranilo, -5-benzofuranilo, -6-benzofuranilo, -7-benzofuranilo, -benzo[b]tien-2-ilo, -benzo[b]tien-3-ilo, -benzo[b]tien-4-ilo, -benzo[b]tien-5-ilo, -benzo[b]tien-6-ilo, -benzo[b]tien-7-ilo, -1H-indol-2-ilo, -1H-indol-3-ilo, -1H-indol-4-ilo, -1H-indol-5-ilo, -1H-indol-6-ilo, -1H-indol-7-ilo, -2-benzoxazolilo, -4-benzoxazolilo, -5-benzoxazolilo, -6-benzoxazolilo, -7-benzoxazolilo, -2-benzotiazolilo, -3-benzotiazolilo, -4-benzotiazolilo, -5-benzotiazolilo, -6-benzotiazolilo, -7-benzotiazolilo, -1H-bencimidazolil-2-ilo, -1H-bencimidazolil-4-ilo, -1H-bencimidazolil-5-ilo, -1H-bencimidazolil-6-ilo, -1H-bencimidazolil-7-ilo, -2-quinolinilo, -3-quinolinilo, -4-quinolinilo, -5-quinolinilo, -6-quinolinilo, -7-quinolinilo, -8-quinolinilo, -2H-1-benzopiran-2-ilo, -2H-1-benzopiran-3-ilo, -2H-1-benzopiran-4-ilo, -2H-1-benzopiran-5-ilo, -2H-1-benzopiran-6-ilo, -2H-1-benzopiran-7-ilo, -2H-1-benzopiran-8-ilo, -4H-1-benzopiran-2-ilo, -4H-1-benzopiran-3-ilo, -4H-1-benzopiran-4-ilo, -4H-1-benzopiran-5-ilo, -4H-1-benzopiran-6-ilo, -4H-1-benzopiran-7-ilo, -4H-1-benzopiran-8-ilo, -1H-2-benzopiran-1-ilo, -1H-2-benzopiran-3-ilo, -1H-2-benzopiran-4-ilo, -1H-2-benzopiran-5-ilo, -1H-2-benzopiran-6-ilo, -1H-2-benzopiran-7-ilo, -1H-2-

27
27

- benzopiran-8-ilo, -1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, -1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenilo, -1,2,3,4-tetrahidro-5-naftalenilo, -1,2,3,4-tetrahidro-6-naftalenilo, -2,3-dihidro-2-benzofuranilo, -2,3-dihidro-3-benzofuranilo, -2,3-dihidro-4-benzofuranilo, -2,3-dihidro-5-benzofuranilo, -2,3-dihidro-6-benzofuranilo, -2,3-dihidro-7-benzofuranilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-2-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-3-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-4-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-5-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-6-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-7-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo, -2,3-dihidro-2-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-4-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-5-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-6-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-7-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-ilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-6-ilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-7-ilo, -3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-5-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-5-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-2-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-3-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-4-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-5-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-6-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-

benzopiran-7-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-8-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-2-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-3-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-4-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-5-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-7-ilo y -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-8-ilo, sustituido opcionalmente cuando se permite, por valencias disponibles con hasta 7 sustituyentes seleccionados de manera independiente de metilo cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, seleccionados de manera independiente de metilo, metoxi o flúor cuando está unido a un átomo de carbono; y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y enantiómeros del mismo.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren como "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas (*Ref, International J. Pharm.*, 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977 (Enero), 66, 1, 1). Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, de manera no exclusiva, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroxietansulfónico, bencensulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético.

Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, de manera no exclusiva, sales básicas o catiónicas tales como benzetina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaina, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

5 La presente invención incluye dentro de su alcance, los profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son convertibles fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar",
10 abarcará el tratamiento de varios trastornos descritos, o con un compuesto descrito de manera específica, o con un compuesto que no puede describirse de manera específica, pero que se convierte al compuesto específico *in vivo* después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados del profármaco adecuados se
15 describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

 En donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales,
20 pueden existir adicionalmente como diastereómeros. En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía

preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales, ya sea mediante síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros componentes, mediante técnicas estándar. Deberá entenderse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquéllos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente, utilizando métodos conocidos en la técnica.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales, pretenden estar incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos), o los solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

Como se utiliza aquí, los siguientes términos subrayados pretenden tener los significados siguientes:

El término "C_{a-b}" (en donde a y b son enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono), se refiere a un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o cicloalquilo, o a la porción alquilo de un radical en el cual el alquilo aparece como la raíz del prefijo que contiene de a a b átomos de carbono, inclusive. Por ejemplo, C₁₋₃ denota un radical que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

El término "alquilo", se refiere a radicales hidrocarburo sustituidos opcionalmente, saturados o parcialmente no saturados, ramificados, de cadena lineal o cíclica, monovalentes, derivados por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de una molécula de alcano, formando así el punto de unión. El término "alquenilo", se refiere a un radical hidrocarburo sustituido opcionalmente, parcialmente no saturado, ramificado o de cadena lineal, monovalente, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de una molécula de alqueno, formando así el punto de unión. El radical puede estar ya sea en la conformación cis o trans alrededor del doble enlace. El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo sustituido opcionalmente, parcialmente no saturado, ramificado o de cadena lineal, monovalente, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de una molécula de alquino,

formando así el punto de unión. El término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo sustituido opcionalmente, saturado o parcialmente no saturado, ramificado, de cadena lineal, monovalente, derivado por la eliminación del átomo de hidrógeno del único átomo de oxígeno de una molécula de alcano, alqueno o alquino, formando así el punto de unión. Un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi está sustituido opcionalmente dentro del radical o en un átomo de carbono terminal (para una cadena), con aquella cantidad de sustituyentes permitidos por las valencias saturadas disponibles.

El término "-alquilo de $C_{1-x}(R_x)$ " (en donde x es un entero que se refiere a un grupo sustituyente designado), se refiere a un grupo sustituyente R_x , el cual puede estar sustituido dentro de una cadena de alquilo, en un átomo de carbono terminal, y puede estar sustituido de manera similar en un radical alquenilo, alquinilo o alcoxi, con una cantidad designada de sustituyentes permitidos por las valencias disponibles del enlace químico. El término "-alquilo de $C_{0-x}(R_x)$ ", se refiere a un grupo sustituyente R_x que también puede estar sustituido directamente en un punto de unión sin un grupo de enlace alquilo (en donde C_0 es un aparcadero para el sustituyente R_x con un enlace directo al punto de unión).

El término "cicloalquilo", se refiere a un radical hidrocarburo saturado o parcialmente no saturado, cíclico, monovalente, consistente con las definiciones de alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo. Incluidos de manera específica dentro de la definición de cicloalquilo, están los sistemas anulares policíclicos fusionados, en los cuales uno o más anillos son aromáticos, y uno

o más anillos están saturados o parcialmente no saturados. Por ejemplo, los grupos cicloalquilo son radicales alquilo saturados o parcialmente no saturados o monocíclicos, de 3-8 átomos de carbono (derivados de una molécula tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano); radicales alquilo saturados o parcialmente no saturados, fusionados o benzofusionados, cíclicos, de 9 a 12 átomos de carbono; o, radicales alquilo saturados o parcialmente no saturados, fusionados o benzofusionados, tricíclicos o policíclicos, de 13 a 20 átomos de carbono.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical alquilo saturado o parcialmente no saturado, cíclico, en el cual, uno o más átomos de carbono están reemplazados de manera independiente con el mismo o un heteroátomo diferente. Incluidos de manera específica dentro de la definición de heterociclilo, están los sistemas anulares policíclicos fusionados, en los cuales uno o más anillos son aromáticos, y uno o más anillos son saturados o parcialmente no saturados. Los heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, de manera no exclusiva, N, O, S y lo similar. Por ejemplo, el grupo heterocíclico es un alquilo saturado o parcialmente no saturado, de cinco miembros, monocíclico, del cual al menos un miembro es un átomo de N, O o S, y el cual contiene opcionalmente un átomo de O adicional o un átomo de N adicional; un alquilo saturado o parcialmente no saturado, de seis miembros, monocíclico, del cual uno, dos o tres miembros son un átomo de N; un alquilo saturado, parcialmente no saturado o benzofusionado de nueve o 10 miembros, bicíclico; o un alquilo saturado,

parcialmente no saturado o benzofusionado de 11 a 20 miembros, policíclico, del cual al menos un miembro es un átomo de N, O o S, y el cual contiene opcionalmente, uno, dos o tres átomos de N adicionales. Los ejemplos de radicales heterociclilo saturados o parcialmente no saturados incluyen, de manera no exclusiva, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo o piperacinilo.

El término "arilo", se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, aromático, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema anular aromático, formando así el punto de unión para el radical. Por ejemplo, el grupo arilo se deriva de un sistema anular no saturado, aromático, monocíclico, que contiene 5 a 6 átomos de carbono (tal como fenilo, derivado de benceno); un sistema anular no saturado, aromático, benzofusionado, bicíclico, que contiene de 9 a 10 átomos de carbono (tal como naftilo, derivado del naftaleno); o, un sistema anular no saturado, aromático, fusionado, tricíclico, que contiene 13 a 14 átomos de carbono e hidrógeno (tal como antracenilo, derivado del antraceno). El término "sistema anular aromático", se refiere a un sistema anular no saturado, cíclico o policíclico, que tiene un sistema de electrones π conjugado "aromático". Excluidos de manera específica de la definición de un sistema anular aromático, están los sistemas anulares fusionados, en los cuales uno o más anillos están saturados o parcialmente no saturados. Los sistemas anulares aromáticos típicos incluyen, de manera no exclusiva,

aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y lo similar.

El término "heteroarilo", se refiere a un radical heteroaromático monovalente, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema anular heteroaromático, formando así el punto de unión para el radical. Por ejemplo, el grupo heteroarilo se deriva de un sistema anular monocíclico heteroaromático que contiene cinco miembros, de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S, y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales; un sistema anular monocíclico heteroaromático, que tiene seis miembros, de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N; un sistema anular bicíclico fusionado, heteroaromático, que tiene nueve miembros, de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S, y el cual contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales; un sistema anular bicíclico, fusionado, heteroaromático, que tiene diez miembros, de los cuales uno, dos o tres miembros son un átomo de N; un sistema anular tricíclico, fusionado, heteroaromático, que contiene 13 ó 14 miembros, de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S, y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales; o, un sistema anular policíclico fusionado,

486
86

heteroaromático, que contiene 15 a 20 miembros, de los cuales al menos un miembro es un átomo de N, O o S y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de N adicionales. El término "sistema anular heteroaromático", se refiere a un sistema anular aromático en el cual uno o más átomos de carbono son reemplazados de manera independiente con un heteroátomo. Los heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, de manera no exclusiva, N, O, S, y lo similar. Excluidos de manera específica de la definición de un sistema anular heteroaromático, están los sistemas anulares fusionados, en los cuales uno o más anillos están saturados o parcialmente no saturados. Los sistemas anulares heteroaromáticos típicos incluyen, de manera no exclusiva, el arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolicina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenacina, ftalacina, pteridina, purina, pirano, piracina, pirazol, piridacina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolicina, quinazolina, quinolina, quinolicina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y lo similar.

El término "de manera independiente", significa que cuando un grupo está sustituido con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. El término "de manera dependiente", significa que los sustituyentes están especificados en una combinación indicada de variables estructurales.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula, sea independiente de sus definiciones en cualquier otro lugar en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención, pueden seleccionarse por alguien con experiencia en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables, y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en el campo, así como aquellos métodos expuestos aquí.

Las integrinas son una familia ampliamente expresada de receptores heterodiméricos α o β de la superficie celular, dependientes del calcio o el magnesio, que se unen a las proteínas adhesivas de la matriz extracelular tales como el fibrinógeno, fibronectina, vitronectina y osteopontina. Los receptores de la integrina son glucoproteínas transmembranales (GP), conocidas por sus grandes dominios extracelulares, y están clasificadas por al menos 8 subunidades β y 14 subunidades α conocidas (S. A. Mousa, et al., *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 143-153).

Por ejemplo, la subfamilia $\beta 1$ tiene el mayor número de integrinas, en donde las varias subunidades α se asocian con varias subunidades β : $\beta 3$, $\beta 5$, $\beta 6$ y $\beta 8$ (S. A. Mousa, et al., *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 144-147). Algunos de los estados de enfermedad que tienen un fuerte componente de la integrina $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ y $\alpha IIb \beta 3$ (también referida como GPIIb/IIIa), en sus etiologías son angina inestable, trastornos

tromboembólicos o aterosclerosis (GP1Ib/1IIa); trombosis o restenosis (GP1Ib/1IIa o $\alpha v\beta 3$); restenosis ($\alpha v\beta 3$ /GP1Ib/1IIa doble); artritis reumatoide, trastornos vasculares u osteoporosis ($\alpha v\beta 3$); angiogénesis del tumor, metástasis del tumor, crecimiento del tumor, esclerosis múltiple, trastornos
5 neurológicos, asma, lesión vascular o retinopatía diabética ($\alpha v\beta 3$ o $\alpha v\beta 5$); y angiogénesis ($\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$ doble) (S. A. Mousa, et al., *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 148-149; W. H. Miller, et al., *Drug Discovery Today* 2000, 5 (9), 397-407; y, S. A. Mousa, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 1999, 9 (9), 1237-1248). La subunidad $\beta 3$ ha recibido una atención significativa en los
10 esfuerzos recientes de descubrimientos de fármacos. (W. J. Hoekstra, *Current Medicinal Chemistry* 1998, 5, 195). Los anticuerpos y/o antagonistas del compuesto de bajo peso molecular de la $\alpha v\beta 3$, han mostrado eficacia en modelos animales (J. Samanen, *Current Pharmaceutical Design* 1997, 3, 545) y, por lo tanto, ofrecen una promesa como agentes medicinales.

15 Los antagonistas de la integrina se han diseñado de manera típica después de la conformación bioactiva de la arginina-glicina-aspartato (RGD) de los péptidos derivados de la vitronectina del ligando primario. El motivo RGD es la secuencia general de unión a la célula de muchas proteínas de la superficie celular, sanguíneas y de la matriz extracelular, puesto que la
20 mitad de aproximadamente 20 integrinas conocidas se unen a los ligandos de adición que contienen RGD. Para descubrir los péptidos RGD dentro de la selectividad de la integrina, se han estudiado los péptidos con conformaciones restringidas y alteraciones de los residuos flanqueantes. En particular, se han

gr
89

descrito los requisitos estructurales para la interacción de la secuencia RGD con GPIIb/IIIa y el potencial inhibidor de una serie de miméticos no peptídicos en la agregación de las plaquetas y las interacciones con la matriz extracelular (D. Varon, et al., *Thromb. Haemostasis*, 1993, 70(6), 1030-1036). La síntesis

5 iterativa de los péptidos cíclicos y alicíclicos y el modelado por computadora han proporcionado agentes potentes, selectivos, como una plataforma para el diseño de un antagonista de la integrina α_v no peptídico (como en $\alpha_v\beta_3$).

Los antagonistas de la integrina se han implicado como útiles para inhibir la reabsorción ósea (S. B. Rodan y G. A. Rodan, *Integrin Function*

10 *In Osteoclasts, Journal of Endocrinology*, 1997, 154: S47-S56). En vertebrados, la reabsorción ósea está mediada por la acción de células conocidas como osteoclastos, células multinucleares grandes de hasta aproximadamente 400 μ m de diámetro, que reabsorben el tejido mineralizado, principalmente carbonato de calcio y fosfato de calcio. Los

15 osteoclastos son células activamente móviles, que migran a lo largo de la superficie del hueso y pueden unirse al hueso, secretar ácidos y proteasas necesarios, causando por lo tanto la reabsorción real del tejido mineralizado del hueso. De manera más específica, se cree que los osteoclastos existen en al menos dos estados fisiológicos, a saber, el estado secretor y el estado

20 migratorio o móvil. En el estado secretor, los osteoclastos son planos, unidos a la matriz ósea vía una apretada zona de unión (zona de sellado), se vuelven altamente polarizados, forman un borde erizado y secretan enzimas lisosomales y protones para reabsorber el hueso. La adhesión de los

osteoclastos a las superficies óseas es un importante paso inicial en la reabsorción ósea. En el estado migratorio móvil, los osteoclastos migran a través de la matriz ósea, y no toman parte en la reabsorción hasta que se unen nuevamente al hueso.

5 Las integrinas están involucradas en la unión al osteoclasto, la activación y la migración. El receptor de la integrina más abundante en los osteoclastos (por ejemplo, en los osteoclastos de rata, pollos, ratón y humano), es el receptor de la integrina $\alpha\beta3$, el cual se piensa que interactúa en el hueso con las proteínas en la matriz que contienen la secuencia RGD.

10 Los anticuerpos de $\alpha\beta3$ bloquean la reabsorción ósea *in vitro*, indicando que esta integrina juega un papel clave en el proceso de reabsorción. Hay una evidencia incrementada que sugiere que los ligandos de $\alpha\beta3$ pueden utilizarse de manera efectiva para inhibir la reabsorción ósea mediada por osteoclastos *in vivo*, en mamíferos.

15 Las principales enfermedades óseas actuales de preocupación pública son la osteoporosis, la hipercalcemia de malignidad, la osteopenia debida a metástasis óseas, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en artritis reumatoide, enfermedad de Paget, la osteopenia inducida por la inmovilización y la osteoporosis inducida por
20 glucocorticoides. Todas estas condiciones están caracterizadas por pérdida ósea, resultando de un desequilibrio entre la reabsorción ósea, es decir, el rompimiento y la formación ósea, que continúa a través de la vida a una proporción de aproximadamente 14% por año en promedio. Sin embargo, la

velocidad del recambio ósea difiere de sitio a sitio; por ejemplo, es más alta en el hueso trabecular de las vértebras y el hueso alveolar en las mandíbulas que en las cortezas de los huesos largos. El potencial de la pérdida ósea está relacionado directamente con el recambio y puede constituir hasta más del 5% por año en las vértebras inmediatamente después de la menopausia, una condición que conduce a un riesgo incrementado de fracturas.

En los Estados Unidos, hay actualmente aproximadamente 20 millones de personas con fracturas detectables de las vértebras debido a la osteoporosis. Además, hay aproximadamente 250,000 fracturas de cadera por año atribuidas a la osteoporosis. Esta situación clínica está asociada con una proporción de mortalidad del 12% dentro de los primeros dos años, mientras que 30% de los pacientes requieren cuidado en casa por enfermeras después de la fractura. Los individuos que sufren de todas las condiciones listadas anteriormente, se beneficiarían del tratamiento con agentes que inhiban la reabsorción ósea.

Adicionalmente, se ha encontrado que los ligandos de $\alpha v \beta 3$ son útiles para tratar y/o inhibir la restenosis (es decir, la recurrencia de la estenosis después de una cirugía correctiva en una válvula cardíaca), aterosclerosis, retinopatía diabética, degeneración macular y angiogénesis (es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos), y para inhibir la enfermedad viral.

Además, se ha postulado que el crecimiento de tumores depende de un suministro adecuado de sangre, lo cual a su vez depende del

crecimiento de nuevos vasos en el tumor, así, la inhibición de la angiogénesis puede causar la regresión del tumor en modelos animales (Harrison's Principles of Internal Medicine, 1991, 12a ed.). Por lo tanto, los antagonistas de $\alpha v \beta 3$ que inhiban la angiogénesis pueden ser útiles en el tratamiento del

5 cáncer al inhibir el crecimiento del tumor (Brooks et al., *Cell*, 1994, 79, 1157-1164). También se ha presentado evidencia que sugiere que la angiogénesis es un factor central en la iniciación y persistencia de la enfermedad artrítica y que la integrina $\alpha v \beta 3$ vascular puede ser un objetivo preferido en la artritis inflamatoria. Por lo tanto, los antagonistas de $\alpha v \beta 3$ que inhiben la

10 angiogénesis pueden representar un procedimiento terapéutico novedoso para el tratamiento de la enfermedad artrítica, tal como artritis reumatoide (C.M. Storgard, et al., Decreased Angiogenesis and Arthritic Disease in Rabbits Treated with an $\alpha v \beta 3$ Antagonist, *J. Clin. Invest.*, 1999, 103,47-54).

La inhibición del receptor de la integrina $\alpha v \beta 5$ también puede

15 evitar la neovascularización. Un anticuerpo monoclonal para $\alpha v \beta 5$ ha demostrado inhibir la angiogénesis inducida por VEGF en el modelo de la córnea del conejo y la membrana corioalantoica de pollo (M. C. Friedlander, et al., *Science*, 1995, 270, 1500-1502). Así, los antagonistas de $\alpha v \beta 5$ son útiles para tratar y prevenir la degeneración macular, la retinopatía diabética, el

20 cáncer y el crecimiento metastático del tumor.

La inhibición de los receptores de la integrina αv , también puede evitar la angiogénesis y la inflamación, actuando como antagonistas para otras subunidades β , tales como $\alpha v \beta 6$ y $\alpha v \beta 8$ (Melpo Christofidou-Solomidou,

et al., Expression and Function of Endothelial Cell on Integrin Receptors in Wound-Induced Human Angiogenesis in Human Skin/SCID 25 Mice Chimeras, *American Journal of Pathology*, 1997, 151, 975-83; y, Xiao-Zhu Huang, et al., Inactivation of the Integrin $\beta 6$ Subunit Gene Reveals a Role of Epithelial
5 Integrins in Regulating Inflammation in the Lungs and Skin, *Journal of Cell Biology*, 1996, 133, 921-28).

Un aspecto de la invención es una composición o un medicamento que comprende un portador farmacéuticamente apropiado de cualquiera de los compuestos de la presente invención. Una composición o
10 medicamento hecho mezclando un compuesto presente y un portador farmacéuticamente apropiado, es ilustrativo de la invención. Otra ilustración de la invención es un procedimiento para hacer una composición o medicamento, que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, y un portador farmacéuticamente apropiado. Las
15 composiciones o medicamentos que comprenden uno o más compuestos de esta invención, en asociación con un portador farmacéuticamente apropiado, ilustran adicionalmente la presente invención.

Como se utiliza aquí, el término "composición", pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades
20 especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, para tratar o aminorar un trastorno mediado por la integrina αv o para utilizarse como un medicamento.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la integrina αv útiles para tratar o aminorar un trastorno mediado por la integrina αv . Un aspecto de la invención incluye compuestos que son inhibidores selectivos de un receptor de la integrina αv , o un subtipo de la misma. En otro

5 aspecto de la invención, el inhibidor es selectivo de manera independiente al receptor de la integrina $\alpha v\beta 3$ o al receptor de la integrina $\alpha v\beta 5$. Un aspecto de la invención también incluye compuestos que son inhibidores de una combinación de los receptores de la integrina αv , o subtipos de la misma. En otro aspecto de la invención, el compuesto inhibidor antagoniza

10 simultáneamente ambos de los subtipos del receptor de la integrina $\alpha v\beta 3$ y de la integrina $\alpha v\beta 5$.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aminorar un trastorno mediado por la integrina αv en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto, una cantidad

15 terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva", como se utiliza aquí, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un

20 sistema tisular, animal o humano, que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno siendo tratado.

Un aspecto de la presente invención incluye un método profiláctico para prevenir un trastorno mediado por la integrina α_v en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo.

Otro aspecto de la presente invención incluye la preparación de un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) para utilizarse en la prevención, tratar o aminorar un trastorno mediado por la integrina α_v en un sujeto en necesidad del mismo.

El término "administrar" debe interpretarse de acuerdo con los métodos de la presente invención, por lo que un compuesto individual de la presente invención o una composición del mismo, puede administrarse terapéuticamente de manera separada en diferentes momentos durante el curso de la terapia, o de manera concurrente en formas de combinación dividida o única. La administración profiláctica puede ocurrir antes de la manifestación de los síntomas característicos de cualquier enfermedad o trastorno mediado por la integrina α_v , de manera que la enfermedad o trastorno se evita o, de manera alterna, se retrasa su progresión. La presente invención debe entenderse por lo tanto, como que abarca todos de tales regímenes de tratamiento terapéutico o profiláctico simultáneo o alterno.

El término "sujeto", como se utiliza aquí, se refiere a un animal, de manera preferida un mamífero, de manera más preferida un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento y que está en

riesgo de (o susceptible de) desarrollar una enfermedad o trastorno o que tiene una enfermedad o trastorno relacionado con la expresión de una integrina α_v , o un subtipo de la misma.

5 El término "trastorno mediado por la integrina α_v ", se refiere a trastornos y enfermedades asociados con una proliferación celular no regulada o desregulada, patológica, que resulta de la expresión de una integrina α_v , o un subtipo de la misma.

El término "no regulada", se refiere a una interrupción en el procedimiento de regular la proliferación celular, como en una célula de tumor.

10 El término "desregulada", se refiere a un crecimiento celular inapropiado como resultado de la patogénesis. El término "subtipo", se refiere a un receptor particular de la integrina α_v , seleccionado de aquellos receptores que constituyen la clase de las integrinas α_v , tales como un receptor de la integrina $\alpha_v\beta_3$ o un receptor de la integrina $\alpha_v\beta_5$.

15 El término "trastornos y enfermedades asociados con la proliferación celular no regulada o desregulada", se refiere a trastornos en donde la proliferación celular por uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular, resulta en daño (tal como incomodidad o esperanza de vida disminuida) al organismo. Tales trastornos pueden ocurrir en
20 diferentes tipos de animales y humanos que incluyen, de manera no exclusiva, cánceres, patologías asociadas con el cáncer, aterosclerosis, vasculopatías inducidas por trasplante, formación de neointima, papiloma, fibrosis del pulmón, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, displasia

renal multiquística congénita, fibrosis renal, retinopatía diabética, degeneración macular, soriasis, osteoporosis, reabsorción ósea, artritis inflamatoria, artritis reumatoide o restenosis.

El término "cánceres" se refiere a, de manera no exclusiva, 5 cánceres de glioma, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de próstata, cánceres gástricos, cánceres esofágicos, leucemias, melanomas, carcinomas de las células basales y linfomas. El término "patologías asociadas con el cáncer", se refiere a, y de manera no exclusiva, proliferación celular no regulada o desregulada, crecimiento del 10 tumor, vascularización del tumor, angiopatía y angiogénesis. El término "angiogénesis", se refiere a, de manera no exclusiva, proliferación no regulada o desregulada de nuevos tejidos vasculares, incluyendo de manera no exclusiva, células endoteliales, células vasculares del músculo liso, pericitos y fibroblastos. El término "osteoporosis" se refiere a, de manera no exclusiva, 15 formación o actividad de los osteoclastos que resulta en la reabsorción ósea. El término "restenosis" se refiere a, de manera no exclusiva, estenosis dentro del stent y restenosis de un injerto vascular.

El término "expresión de la integrina α_v ", se refiere a la expresión de una integrina α_v , o un subtipo de la misma, que conduce a una 20 proliferación celular no regulada o desregulada:

1. por células que no expresan normalmente una integrina α_v o un subtipo de la misma,
2. por células neoplásicas,

3. en respuesta a la estimulación por un factor de crecimiento, hipoxia, neoplasia o un procedimiento de enfermedad,

4. como resultado de mutaciones que conduzcan a la expresión constitutiva de una integrina α_v , o un subtipo de la misma.

5 La expresión de una integrina α_v , o subtipo de la misma, incluye la expresión selectiva de una integrina α_v o un subtipo de la misma, la expresión selectiva de los subtipos de integrina $\alpha_v\beta_3$ o la integrina $\alpha_v\beta_5$, expresión de múltiples subtipos de integrina α_v o la expresión simultánea de los subtipos de la integrina $\alpha_v\beta_3$ y la integrina $\alpha_v\beta_5$. La detección de la
10 expresión de una integrina α_v , o un subtipo de la misma, en niveles inapropiados o anormales, se determina mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aminorar un trastorno mediado por la integrina $\alpha_v\beta_3$ selectiva, en un
15 sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aminorar un trastorno mediado por la integrina $\alpha_v\beta_5$ selectiva en un
20 sujeto, en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aminorar un trastorno mediado simultáneamente por una integrina $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$ en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para inhibir una actividad neoplásica mediada por la integrina αv , que comprende administrar a un neoplasma o a un microambiente que rodea el neoplasma, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo.

El término "actividad neoplásica", se refiere a la proliferación celular no regulada o desregulada y al proceso de la angiogénesis o la formación de nueva vasculatura que mantenga un neoplasma en un microambiente endotelial alrededor del neoplasma.

El término "neoplasma", se refiere a células de tumor, son células que tienen una proliferación no regulada o desregulada como resultado de la inestabilidad genética o mutación, y un endotelio, en donde las células endoteliales tienen una proliferación no regulada o desregulada como resultado de la condición patogénica. Dentro del alcance de la presente invención, un neoplasma no requiere expresar la integrina αv , o un subtipo de la misma, por sí mismo, y no está limitado a un tumor primario de origen, sino también a los tumores secundarios, que ocurren como resultado de la metástasis del tumor primario. El término "administrar a un neoplasma", se

refiere a administrar un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo a la superficie de un neoplasma, a la superficie de una célula neoplásica o al microambiente endotelial alrededor de un neoplasma.

El término "inhibir la actividad neoplásica mediada por la integrina $\alpha v \beta$ ", incluye atenuar el procedimiento de un tumor limitando su suministro de sangre, y además, evitar la formación de nueva vasculatura de mantenimiento, para evitar el proceso de la angiogénesis.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para tratar o aminorar una enfermedad mediada por células que expresan patológicamente una integrina αv , o un subtipo de la misma.

El término "enfermedad mediada por células que expresan patológicamente una integrina αv ", se refiere a, de manera no exclusiva, un trastorno seleccionado de cánceres, patologías asociadas con el cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular, osteoporosis, reabsorción ósea, artritis inflamatoria, artritis reumatoide o restenosis.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para la regresión sostenida de un neoplasma en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo; en donde el compuesto o composición del mismo está conjugado con, y suministra un agente terapéutico a un neoplasma o al microambiente alrededor del neoplasma; y en donde el agente terapéutico induce la apoptosis o atenúa la proliferación celular no regulada o desregulada.

Los términos "conjugado con" y "suministra un agente terapéutico", se refieren a un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo, unido a un agente terapéutico mediante medios de conjugación conocidos por aquellos con experiencia en la técnica; en donde el compuesto
5 o composición del mismo actúa como un agente de identificación para antagonizar los receptores de la integrina αv de un neoplasma o el microambiente del mismo; y, en donde los medios de conjugación facilitan y suministran de manera selectiva el agente terapéutico al neoplasma o al microambiente del mismo.

10 El término "agente terapéutico", incluyendo, de manera no exclusiva el Tecnecio⁹⁹, se refiere a agentes para la formación de imágenes conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para utilizar un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo,
15 coadministrado de manera ventajosa en una o más terapias antiproliferación de tumores o células, incluyendo quimioterapia, terapia con radiación, terapia génica o inmunoterapia para prevenir, tratar o aminorar un trastorno mediado por una integrina αv .

La terapia de combinación puede incluir:

20 1. coadministración de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo y un agente quimioterapéutico para prevenir, tratar o aminorar un trastorno mediado por una integrina αv ,

2. administración secuencial de un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo, y un agente quimioterapéutico para prevenir, tratar o aminorar un trastorno mediado por una integrina α_v ,

3. administración de una composición que contiene un compuesto de Fórmula (I) y un agente quimioterapéutico para prevenir, tratar o aminorar un trastorno mediado por una integrina α_v , o,

4. administración simultánea de una composición separada que contiene un compuesto de Fórmula (I) y una composición separada que contiene un agente quimioterapéutico para prevenir, tratar o aminorar un trastorno mediado por una integrina α_v .

Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles en terapias de combinación con al menos otro agente quimioterapéutico para el tratamiento de varios cánceres diferentes, y de manera ventajosa, parece facilitar el uso de una dosis reducida del agente quimioterapéutico, que es recomendada para un cáncer o trastorno de proliferación celular particular. Por lo tanto, se contempla que los compuestos de esta invención puedan utilizarse en un régimen de tratamiento antes de la administración de un agente quimioterapéutico particular, recomendado para el tratamiento de un cáncer particular, durante la administración del agente quimioterapéutico o después del tratamiento con un agente quimioterapéutico particular.

El término "agentes quimioterapéuticos" incluye, de manera no exclusiva, agentes antiangiogénicos, agentes antitumorales, agentes citotóxicos, inhibidores de la proliferación celular y lo similar. El término "tratar

o aminorar" incluye, de manera no exclusiva, facilitar la erradicación de, inhibir la progresión de o fomentar la estasis de una malignidad. Por ejemplo, un compuesto inhibidor de la presente invención, que actúa como un agente antiangiogénico, puede administrarse en un régimen de dosificación con al menos otro compuesto citotóxico, tal como un agente alquilante de ADN.

Los agentes antitumorales preferidos se seleccionan del grupo que consiste de cladribina (2-cloro-2'-desoxi-(beta)-D-adenosina), clorambucilo (ácido 4-(bis(2-cloretil)amino)bencenbutanoico), DTIC-Dome (5-(3,3-dimetil-1-triaceno)-imidazol-4-carboxamida), agentes quimioterapéuticos de platino y agentes quimioterapéuticos que no son de platino. Los agentes antitumorales que contienen platino incluyen de manera no exclusiva, cisplatina (CDDP) (cis-diclorodiaminplatino). Los agentes antitumorales que no contienen platino incluyen, de manera no exclusiva, adriamicina (doxorubicina), aminopterina, bleomicina, camptotecina, carminomicina, combretastatina, ciclofosfamida, citosina arabinósido, dactinomicina, daunomicina, epirubicina, etopósido (VP-16), 5-fluorouracilo (5FU), herceptin actinomicin-D, metotrexato, mitomicina C, tamoxifeno, taxol, taxótero, tiotepa, vinblastina, vincristina, vinorelbina y derivados y profármacos de los mismos. Cada agente antitumoral se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva, que varía basándose en el agente utilizado, el tipo de malignidad a ser tratada o aminorada, y otras condiciones de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Como se entenderá por aquellos con experiencia en la técnica, las dosis apropiadas de agentes quimioterapéuticos serán generalmente aproximadas a aquéllas empleadas en las terapias clínicas, en donde los agentes quimioterapéuticos se administran solos o en combinación con otros

5 agentes quimioterapéuticos. A manera de ejemplo únicamente, los agentes tales como cisplatina y otros agentes alquilantes de ADN, se utilizan ampliamente para tratar el cáncer. La dosis eficaz de cisplatina utilizada en las aplicaciones clínicas es de aproximadamente 20 mg/m^2 durante 5 días cada tres semanas, para un total de tres cursos. La cisplatina no se absorbe

10 oralmente y por lo tanto, debe suministrarse vía inyección intravenosa, subcutánea, intratumoral o intraperitonealmente. Los agentes útiles adicionales incluyen compuestos que interfieren con la reproducción del ADN, la mitosis y la segregación cromosomal. Tales agentes quimioterapéuticos incluyen adriamicina (doxorubicina), etopósido, verapamilo o podofilotoxina y

15 lo similar, y se utilizan ampliamente en ambientes clínicos para el tratamiento del tumor. Estos compuestos se administran a través de inyecciones intravenosas de un bolo, a dosis que varían de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 mg/m^2 a intervalos de 21 días (para la adriamicina), o de aproximadamente 35 a aproximadamente 50 mg/m^2 (para el etopósido),

20 intravenosamente o al doble de la dosis intravenosa, oralmente. Los agentes que interrumpen la síntesis y exactitud de los precursores polinucleotídicos tales como el 5-fluorouracilo (5-FU), se utilizan de manera preferida para identificar los tumores. Aunque bastante tóxico, el 5-FU se utiliza

comúnmente vía administración intravenosa, con dosis que varían de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 mg/kg/día.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para administrar un compuesto de la presente invención, en combinación con
5 terapia con radiación. Como se utiliza aquí, "terapia con radiación", se refiere a una terapia que comprende exponer al sujeto en necesidad del mismo a radiación. Tal terapia se conoce por aquellos con experiencia en la técnica. El esquema apropiado de la terapia con radiación será similar a aquéllos empleados ya en las terapias clínicas, en donde la terapia con radiación se
10 utiliza sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para administrar un compuesto de la presente invención en combinación con terapia génica, o para el uso de un compuesto de la presente invención como un medio para la terapia génica. El término "terapia génica", se refiere a una
15 terapia que identifica las células endoteliales angiogénicas o el tejido del tumor durante el desarrollo del tumor. Las estrategias de la terapia génica incluyen el restablecimiento de los genes defectuosos que inhiben el cáncer, la transducción celular o la transfección con ADN antisentido (que corresponde a los genes que codifican los factores de crecimiento y sus
20 receptores) y el uso de "genes suicidas". El término "medios de terapia génica", se refiere al uso de un vector de identificación, que comprende una combinación de una nanopartícula catiónica acoplada a un ligando que identifica a αv para influenciar la biología del vaso sanguíneo; en donde los

genes se suministran selectivamente a los vasos sanguíneos angiogénicos (como se describe en Hood, J. D., et al, Tumor Regression by Targeted Gene Delivery to the Neovasculature, *Science*, 2002, 28 Junio, 296, 2404-2407).

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para
5 tratar o aminorar un neoplasma mediado por una integrina αv en un sujeto en
necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad
efectiva de un producto en combinación de terapia génica, que comprende un
compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo, y un agente
terapéutico génico; en donde el producto se suministra o "se siembra"
10 directamente a un neoplasma o al microambiente del mismo, antagonizando
los receptores de la integrina αv del neoplasma o el microambiente del mismo.

El término "suministrado o "sembrado" directamente al
neoplasma", incluye utilizar un compuesto de Fórmula (I) o una composición
del mismo, como un medio de terapia génica, por lo que el compuesto o
15 composición del mismo funciona como un agente de identificación, que dirige
el conjugado a su sitio de acción pretendido (es decir, las células endoteliales
vasculares neoplásicas o las células tumorales). Debido a la interacción
específica del inhibidor de la integrina αv como un agente de identificación y
su correspondiente sitio del receptor de la integrina αv , un compuesto de esta
20 invención puede administrarse con concentraciones locales altas en o cerca
de un receptor identificado de la integrina αv , o subtipo de la misma, tratando
así el trastorno mediado por la integrina αv de manera más efectiva.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para administrar un compuesto de la presente invención, en combinación con una inmunoterapia. Como se utiliza aquí, "inmunoterapia" se refiere a una terapia dirigida a una proteína particular involucrada en el desarrollo del tumor vía anticuerpos específicos para tal proteína. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales contra el factor del crecimiento endotelial vascular se han utilizado para tratar cánceres.

Un aspecto de la presente invención incluye un método para formar imágenes del tumor en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende coadministrar de manera ventajosa al sujeto, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una composición del mismo; en donde el compuesto o composición del mismo, está conjugado con, y suministra un agente no evasivo para la formación de imágenes del tumor, al tumor o al microambiente alrededor del tumor.

Los términos "conjugado con" y "suministra un agente no invasivo para la formación de imágenes del tumor", se refieren a un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo, unido a un agente para la formación de imágenes mediante medios de conjugación conocidos por aquellos con experiencia en la técnica; en donde el compuesto o composición del mismo actúa como un agente para la identificación, para antagonizar los receptores de la integrina α_v de un neoplasma o el microambiente del mismo; y, en donde los medios de conjugación facilitan y suministran de manera selectiva el agente para la formación del imágenes al

neoplasma o al microambiente del mismo (como se describe en la Solicitud del PCT WO00/35887, WO00/35492, WO00/35488 o WO99/58162). El término "agentes para la formación de imágenes", incluye, de manera no exclusiva, Tecnecio⁹⁹, se refiere a agentes para la formación de imágenes conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. El término "medios de conjugación", incluye, de manera no exclusiva, anexas un compuesto a un grupo enlazante, seguido por la conjugación con un grupo quelante de un agente para la formación de imágenes, se refiere a medios conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

10 La angioplastia coronaria es un procedimiento altamente efectivo utilizado para reducir la severidad de la oclusión coronaria; sin embargo, su éxito a largo plazo está limitado por una alta proporción de restenosis. La activación, migración y proliferación de las células del músculo liso vascular, son responsables en gran medida de la restenosis después de una angioplastia (Ross, R., *Nature*, 1993, 362, 801-809).

15 Un aspecto de la presente invención incluye un método para utilizar un compuesto inhibidor de la integrina α_v de Fórmula (I), o una composición del mismo, para tratar o aminorar la restenosis arterial y venosa; en donde el compuesto está impregnado en la superficie de un dispositivo terapéutico. El término "dispositivo terapéutico" se refiere a, de manera no exclusiva, un globo para angioplastia, un stent arterial, un stent venoso, una sutura, una articulación artificial, una prótesis implantada u otros dispositivos médicos similares, dirigiendo así el suministro del fármaco a un neoplasma.

Un aspecto de la presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones contempladas dentro de esta invención
5 pueden prepararse de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales. Un portador farmacéuticamente aceptable, también puede (pero no necesariamente), utilizarse en la composición de la invención.

El término "farmacéuticamente aceptable", se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica
10 o perjudicial cuando se administra a un animal o un humano, conforme sea apropiado. Los usos veterinarios están incluidos igualmente dentro de la invención y las formulaciones "farmacéuticamente aceptables", incluyen formulaciones para uso clínico y/o veterinario.

La composición puede tomar una amplia variedad de formas,
15 dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, incluyendo, de manera no exclusiva, intravenosa (tanto bolo como infusión), oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, e inyección intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteralmente, todas las formas utilizadas son bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica en el
20 campo farmacéutico. La composición puede comprender una unidad de dosificación tal como una tableta, píldora, cápsula, polvo, gránulo, solución o suspensión parenteral estéril, aerosol o líquido para rocío dosificado, gotas, ampollas, dispositivo autoinyector o supositorio; para la administración oral,

parenteral, intranasal, sublingual o rectalmente, o por inhalación o insuflación. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una que incluye formulaciones de liberación inmediata, de liberación sincronizada y de liberación sostenida), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles. De manera alterna, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. En la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral, pueden emplearse uno o más de los portadores farmacéuticos usuales, incluyendo excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes, jarabes y lo similar; en el caso de preparaciones líquidas orales, pueden emplearse portadores tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y lo similar.

La unidad de dosificación (tableta, cápsula, polvo, inyección supositorio, dosificación líquida medida y lo similar), que contiene las preparaciones farmacéuticas, contendrá aquí una cantidad del ingrediente activo, necesaria para suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva,

como se describió anteriormente. La composición puede contener de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto activo o el profármaco del mismo, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado para un sujeto en
5 necesidad.

Un aspecto de la presente invención contempla una cantidad terapéuticamente efectiva en un intervalo de aproximadamente 0.001 mg a 1000 mg/kg de peso corporal por día. Otro aspecto de la presente invención incluye un intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500
10 mg/kg de peso corporal por día. Otro aspecto adicional de la presente invención incluye un intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse de acuerdo con un régimen de dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día y, aún de manera más preferida 1, 2 ó 3
15 veces al día.

Para la administración oral, las composiciones se proporcionan de manera preferida en la forma de tabletas que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo, para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a
20 ser tratado. Las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica, y variarán dependiendo de factores asociados con el paciente particular siendo tratado (edad, peso, dieta y tiempo de administración), la severidad de la condición

siendo tratada, el compuesto siendo empleado, el modo de administración y la concentración de la preparación. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosificación postperiódica.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el
5 ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para la formación de tabletas, tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de
10 preformulación sólida, que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso de manera uniforme a través de la composición, de manera que la composición puede
15 subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. La composición de preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente, que contienen de 0.001 a aproximadamente 5000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la
20 composición pueden recubrirse o mezclarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, el último

estando en la forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto en el duodeno o que se retarde su liberación. Puede utilizarse una
5 variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol acetílico y acetato de celulosa.

Para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente del fármaco activo, puede combinarse opcionalmente con un
10 portador oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como etanol, glicerol, agua y lo similar. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes, adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, de manera no exclusiva, almidón, gelatina, azúcares naturales tales
15 como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y lo similar. Los desintegrantes incluyen, de manera no exclusiva, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma Xantana y lo similar.

20 Las formas líquidas en las cuales el compuesto de fórmula (I) puede incorporarse para la administración oral o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes saborizados de manera adecuada, suspensiones acuosas u oleosas, suspensiones y emulsiones saborizadas con aceites

comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizados de manera adecuada, pueden incluir gomas sintéticas o naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y lo similar. Para la administración parenteral, se desean las suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservadores adecuados, se emplean cuando se desea una administración intravenosa.

Como es también conocido en la técnica, los compuestos pueden administrarse de manera alterna parenteralmente vía inyección de una formulación que consiste del ingrediente activo disuelto en un portador líquido inerte. La formulación inyectable puede incluir al ingrediente activo mezclado con un portador líquido inerte apropiado. Los portadores líquidos aceptables incluyen aceites vegetales, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de sésamo y lo similar, así como solventes orgánicos tales como solcetal, glicerol y lo similar. Como una alternativa, también pueden utilizarse formulaciones parenterales acuosas. Por ejemplo, los solventes acuosos aceptables incluyen agua, solución de Ringer y una solución salina acuosa isotónica. Además, un aceite no volátil

estéril puede utilizarse usualmente como un solvente o agente de suspensión en la formulación acuosa. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el portador líquido, de manera que la formulación final contiene de 0.005 a 10% en peso del ingrediente activo.

- 5 Pueden emplearse de manera adecuada, otros aditivos, incluyendo un conservador, un isotonzante, un solubilizante, un estabilizante y un agente para calmar el dolor.

De manera ventajosa, los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede
10 administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía rutas transdérmicas, utilizando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Para ser
15 administrada en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente a través del régimen de dosificación.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa, en donde se
20 emplean portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con azúcar o recubrirse de manera entérica mediante técnicas estándar. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con azúcar o recubrirse de manera entérica mediante técnicas estándar. Para parenterales, el

portador comprenderá usualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos de ayudar en la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, caso en el cual pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y lo similar.

Las composiciones de la presente invención también incluyen una composición para la liberación lenta del compuesto de la invención. La composición incluye un portador de liberación lenta (típicamente, un portador polimérico) y un compuesto de la invención. En la preparación para la liberación lenta, un portador de liberación lenta, típicamente un portador polimérico y un compuesto de la invención se disuelven primero o dispersan en un solvente orgánico. La solución orgánica obtenida se agrega a continuación a una solución acuosa para obtener una emulsión del tipo aceite en agua. De manera preferida, la solución acuosa incluye agentes con superficie activa. Posteriormente, el solvente orgánico se evapora de la emulsión del tipo aceite en agua para obtener una suspensión coloidal de partículas que contiene el portador de liberación lenta y el compuesto de la invención. Los portadores biodegradables de liberación lenta también son conocidos en la técnica. Estos son materiales que forman partículas que capturan en ellas un compuesto activo y se degradan/disuelven lentamente bajo un medio adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc.), y por lo tanto, se degradan/disuelven en los fluidos corporales y liberan el compuesto activo en los mismos. Las partículas son de manera preferida nanopartículas

(es decir, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, de manera preferida, de aproximadamente 50-200 nm de diámetro y de manera más preferida, de aproximadamente 100 nm de diámetro).

La presente invención también proporciona métodos para
5 preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención. Un compuesto de Fórmula (I) como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de mezclado farmacéutico, portador el cual puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la
10 administración. En la preparación de las composiciones en la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Para las formas de dosificación oral sólidas, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y lo similar. Para las
15 preparaciones orales líquidas, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y lo similar. Además, las formas líquidas del componente del fármaco activo pueden combinarse en agentes de suspensión o de dispersión saborizados de manera adecuada, tales como gomas sintéticas y
20 naturales, incluyendo, por ejemplo, tragacanto, acacia, metil-celulosa y lo similar. Otros agentes de dispersión que pueden utilizarse incluyen glicerina y lo similar.

Un agente que identifica un anticuerpo incluye anticuerpos o fragmentos de los mismos que se unen al antígeno, que se unen a un componente identificable o accesible de una célula tumoral, vasculatura tumoral o estroma tumoral. El "componente identificable o accesible" de una
5 célula tumoral, vasculatura tumoral o estroma tumoral, es de manera preferida, un componente expresado en la superficie, accesible en la superficie o localizado en la superficie. Los agentes que identifican el anticuerpo también incluyen anticuerpos o fragmentos de los mismos que se unen al antígeno, que se unen a un componente intracelular que es liberado
10 de una célula tumoral necrótica. De manera preferida, tales anticuerpos son anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos que se unen al antígeno, que se unen a un antígeno intracelular insoluble presente en las células que pueden inducirse a ser permeables o en células fantasmas de sustancialmente todas las células tumorales o normales, pero no están
15 presentes o accesibles en el exterior de las células vivientes normales de un mamífero.

Como se utiliza aquí, el término "anticuerpo" pretende referirse ampliamente a cualquier agente de unión inmunológico, tal como IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, un fragmento univalente tal como Fab', Fab, Dab, así como a
20 anticuerpos modificados, tales como anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanizados, anticuerpos biespecíficos y lo similar. El anticuerpo puede ser ya sea el policlonal o el monoclonal, aunque se prefiere un anticuerpo monoclonal. Hay un arreglo muy amplio de anticuerpos conocidos en la

técnica que tienen especificidad inmunológica para la superficie celular de virtualmente cualquier tipo de tumor sólido (véase un Cuadro de Resumen de los anticuerpos monoclonales para los tumores sólidos en la patente de E.U.A. 5,855,866, Thorpe, et al). Aquellos con experiencia en la técnica conocen
5 métodos para producir y aislar anticuerpos para ser utilizados como agentes de identificación contra tumores (patente de E.U.A. 5,855,866, Thorpe); y patente de E.U.A. 6,342,219 (Thorpe)).

Los agentes que identifican a no anticuerpos incluyen los factores de crecimiento que se unen de manera específica a la vasculatura
10 tumoral y otros componentes de identificación tales como las anexinas y los ligandos relacionados. Además, también puede utilizarse una amplia variedad de otras moléculas orgánicas, como agentes de identificación para tumores, los ejemplos son los oligosacáridos de hialuronano, que reconocen de manera específica la proteína que se une al Hialuronano, un proteína de la superficie
15 celular expresada durante la migración de la célula tumoral y la célula endotelial y durante la formación de túbulos similares a capilares (Patente de E.U.A. 5,902,795 (Toole, et al.)) y los compuestos polianiónicos, particularmente los compuestos polisulfatados y polisulfonados, tales como polisacáridos polianiónicos de N y O-sulfato, poliestiren sulfonato y otros
20 compuestos polianiónicos (como se describe en la Patente de E.U.A. 5,762,918 (Thorpe), que se unen de manera selectiva a las células endoteliales vasculares.

+22
120

Las técnicas para conjugar una porción terapéutica son bien conocidas (Amon, et al., *Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy*, *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld, et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom, et al., *Antibodies For Drug Delivery*, *Controlled Drug Delivery* (2a Ed), Robinson, et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, *Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review*, *Monoclonal Antibodies '84: Biological, And Clinical Applications*, Pinchera, et al. (eds.), pp. 475-506 (1985). También pueden aplicarse técnicas similares para unir los compuestos de la invención a agentes que identifican a no anticuerpos. Aquellos con experiencia en la técnica sabrán o serán capaces de seleccionar los métodos en la técnica para formar los conjugados con los agentes que identifican a no anticuerpos, tales como oligopéptidos, polisacáridos u otros compuestos polianiónicos.

Aunque cualquier porción enlazante que sea razonablemente estable en la sangre puede utilizarse para enlazar el compuesto de la invención al agente de identificación, se prefieren aquéllos con enlaces biológicamente liberables y/o con separadores o enlazantes escindibles selectivamente. "Enlaces biológicamente liberables" y "separadores o enlazantes escindibles selectivamente", se refieren a aquéllas porciones enlazantes que tienen una estabilidad razonable en la circulación y que son liberables, escindibles o hidrolizables sólo o de manera preferida bajo ciertas condiciones, (es decir, dentro de un cierto medio o en contacto con un agente particular). Tales enlaces incluyen, por ejemplo, los enlaces disulfuro y

trisulfuro y los enlaces lábiles con ácido (como se describe en la Patente de E.U.A. 5,474,765 y 5,762,918) y los enlaces sensibles a las enzimas, incluyendo enlaces peptídicos, ésteres, amidas, fosfodiésteres y glucósidos (como se describe en la Patente de E.U.A. 5,474,765 y 5,762,918). Tales

5 características de diseño de liberación selectiva facilitan la liberación sostenida de los compuestos de los conjugados en el sitio objetivo pretendido.

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, conjugada a un agente de identificación, depende del individuo, el tipo de enfermedad, el estado de enfermedad, el método de administración y

10 otras variables clínicas. La cantidad efectiva es fácilmente determinable utilizando los datos de un modelo animal. Con frecuencia se utilizan animales que portan tumores sólidos para optimizar las cantidades terapéuticamente efectivas apropiadas para trasladarlas a un medio clínico. Tales modelos son conocidos por ser muy confiables en la predicción de estrategias

15 anticancerígenas efectivas. Por ejemplo, los ratones que portan tumores sólidos se utilizan ampliamente en pruebas preclínicas para determinar los intervalos de trabajo de los agentes terapéuticos que dan los efectos antitumorales benéficos con la toxicidad mínima.

La presente invención proporciona además una composición que

20 comprende una cantidad efectiva del compuesto de la invención, conjugada a un agente de identificación y a un portador farmacéuticamente aceptable. Cuando las proteínas tales como los anticuerpos o los factores de crecimiento o los polisacáridos se utilizan como agentes de identificación, se administran

de manera preferida, en la forma de composiciones inyectables. La solución inyectable del anticuerpo se administrará en una vena, arteria o en el fluido espinal durante el curso de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 45 minutos, de manera preferida de aproximadamente 10 a aproximadamente 5 20 minutos. En ciertos casos, la administración intradérmica e intracavidad es ventajosa para los tumores restringidos a áreas cerca de regiones particulares de la piel y/o a cavidades corporales particulares. Además, las administraciones intratecales pueden utilizarse para tumores localizados en el cerebro.

10 Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar trastornos relacionados con la expresión de la integrina α_v (en particular, restenosis, hiperplasia de la íntima o inflamación en las paredes de los vasos) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto mediante un suministro controlado, una cantidad terapéuticamente efectiva de 15 un compuesto de Fórmula (I) o una composición del mismo, recubierta en un dispositivo médico intraluminal (en particular, un catéter de globo o un stent). Tales dispositivos son útiles para prevenir la aparición de restenosis inhibiendo la actividad de la integrina α_v y previniendo por lo tanto, la hiperproliferación del endotelio.

20 El término "dispositivo médico intraluminal" se refiere a cualquier dispositivo de suministro, tales como catéteres para el suministro intravascular de fármacos, alambres, stents farmacológicos y revestimientos endoluminales. El alcance de la presente invención incluye dispositivos de suministro que

comprenden un stent arterial o venoso que tiene un recubrimiento o un forro que eluye o libera una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto presente. El término "suministro controlado" se refiere a la liberación del ingrediente activo de una manera dirigida al sitio y que depende del tiempo.

- 5 De manera alterna, el sistema de suministro para tal dispositivo puede comprender un catéter de infusión local que suministra el compuesto a una velocidad controlada de manera variable.

El término "stent" se refiere a cualquier dispositivo capaz de ser suministrado por un catéter. Un stent se utiliza de manera rutinaria para evitar
10 el cierre vascular debido a anomalías físicas tales como un crecimiento hacia adentro indeseado del tejido vascular, debido a trauma quirúrgico. Un stent con frecuencia tiene una estructura tubular, del tipo red que se expande, apropiada para dejarse dentro del lumen de un conducto para desplazar una obstrucción. El stent tiene una superficie en contacto con la pared del lumen y
15 una superficie expuesta al lumen. La superficie en contacto con la pared del lumen es la superficie externa del tubo y la superficie expuesta al lumen es la superficie interna del tubo. El material del stent puede ser un material polimérico, metálico o una combinación de uno polimérico-metálico y opcionalmente, puede ser biodegradable.

- 20 . Comúnmente, un stent se inserta en el lumen en una forma no expandida y a continuación se expande de manera autónoma, o con la ayuda de un segundo dispositivo in situ. Un método típico de expansión ocurre a través del uso de un globo para angioplastia montado en un catéter, el cual se

infla dentro del vaso estenosado o el pasaje corporal, con el fin de cortar y romper las obstrucciones asociadas con los componentes de la pared del vaso y obtener un lumen agrandado. Los stents autoexpandibles como se describen en la solicitud de Patente de E.U.A., pendiente, 2002/0016625 A1

5 (Falotico, et al.) también pueden utilizarse. La combinación de un stent con fármacos, agentes o compuestos que evitan la inflamación y la proliferación, pueden proporcionar el tratamiento más eficaz para la restenosis postangioplastia.

Los compuestos de la presente invención pueden incorporarse o

10 fijarse al stent de varias maneras. Una solución del compuesto de la invención y un material o polímero biocompatible puede incorporarse en o sobre un stent de varias maneras. Por ejemplo, una solución de un compuesto presente puede rociarse en el stent o el stent puede sumergirse en la solución y, en cada caso, se deja secar. Otro método de recubrimiento

15 carga eléctricamente una solución de un compuesto presente a una polaridad y carga el stent a la polaridad opuesta. De esta manera, la solución y el stent se atraerán uno al otro. Otro método recubre el stent con una solución de un compuesto presente utilizando condiciones de temperatura y presión supercríticas. El recubrimiento del stent utilizando las condiciones

20 supercríticas reduce el desperdicio y permite que se logre más control sobre el espesor del recubrimiento. El compuesto está usualmente fijo sólo a la superficie externa del stent (la superficie que hace contacto con el tejido), pero para algunos compuestos, todo el stent puede recubrirse.

Un producto en combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto presente, recubierta en el stent y sobre o en una capa o capas de un recubrimiento polimérico, en donde el recubrimiento polimérico controla la velocidad de liberación del fármaco, puede utilizarse cuando la efectividad del fármaco se afecta. En consecuencia, el compuesto puede liberarse del stent durante un periodo de al menos aproximadamente 6 meses; en otro aspecto, durante un periodo de aproximadamente 3 días a aproximadamente 6 meses; y en otro aspecto, durante un periodo de aproximadamente 7 a aproximadamente 30 días.

10 Puede utilizarse cualquier número de materiales poliméricos no erosionables, biocompatibles, para la capa o capas del recubrimiento polimérico, en conjunto con el compuesto de la invención.

En una ilustración, el compuesto está incorporado directamente en una matriz polimérica, tal como el polipirrol polimérico, y posteriormente se recubre en la superficie externa del stent. Esencialmente, el compuesto se eluye de la matriz por difusión a través de las moléculas del polímero. Los stents y los métodos para recubrir los fármacos en los stents se discuten con detalle en la solicitud del PCT WO 96/32907. En otro aspecto, el stent se recubre primero con una capa base que comprende una solución del compuesto, etileno-co-acetato de vinilo y metacrilato de polibutilo. A continuación, el stent se recubre además con una capa externa que comprende metacrilato de polibutilo. La capa externa actúa como una barrera para la difusión, para evitar que el compuesto se eluya muy rápido y

15

20

entre en los tejidos circundantes. El espesor de la capa externa o el recubrimiento superior determina la velocidad a la cual el compuesto se eluye de la matriz. Los stents y los métodos para el recubrimiento, se discuten con detalle en la solicitud de Patente de E.U.A., pendiente, 2002/0016625 A1.

5 Es importante notar que pueden utilizarse diferentes polímeros para diferentes stents. Por ejemplo, la matriz de etileno-co-acetato de vinilo y metacrilato de polibutilo descrita anteriormente, trabaja bien con stents de acero inoxidable. Otros polímeros pueden utilizarse de manera más efectiva con stents formados de otros materiales, incluyendo materiales que exhiben
10 propiedades superelásticas, tales como aleaciones de níquel y titanio o materiales poliméricos que retienen la forma, que "recuerdan" y regresan a su forma original tras la activación a la temperatura corporal.

Los métodos para introducir un stent en un lumen de un cuerpo son bien conocidos. En un aspecto de esta invención, un stent recubierto con
15 un compuesto se introduce utilizando un catéter. Como se apreciará por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica, los métodos variarán ligeramente, basándose en la ubicación de la implantación del stent. Para la implantación de un stent coronario, el catéter de globo que porta el stent se inserta en la arteria coronaria y el stent se coloca en el sitio deseado. El globo
20 se infla, expandiendo el stent. Conforme el stent se expande, el stent entra en contacto con la pared del lumen. Una vez que el stent está colocado, el globo se desinfla y se retira. El stent permanece en su lugar con la superficie en contacto con el lumen que porta el compuesto directamente en contacto con la

superficie de la pared del lumen. La implantación del stent puede acompañarse por terapia anticoagulación, conforme se necesite.

Las condiciones óptimas para suministrar los compuestos para utilizarse en el stent de la invención, pueden variar con los diferentes sistemas de suministro local utilizados, así como las propiedades y concentraciones de los compuestos utilizados. Las condiciones que pueden ser optimizadas incluyen, por ejemplo, las concentraciones de los compuestos, el volumen de suministro, la velocidad del suministro, la profundidad de penetración de la pared del vaso, la presión de inflado proximal, la cantidad y el tamaño de las perforaciones y el ajuste del globo del catéter para el suministro del fármaco. Las condiciones pueden optimizarse para la inhibición de la proliferación de las células del músculo liso en el sitio de la lesión, de manera que no ocurra un bloqueo arterial significativo debido a la restenosis, medido, por ejemplo, mediante la capacidad proliferativa de las células del músculo liso o por los cambios en la resistencia vascular o el diámetro del lumen. Las condiciones óptimas pueden determinarse basándose en los datos de estudios de modelos animales, utilizando métodos computacionales de rutina.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los sistemas de suministro que contienen liposomas, como son bien conocidos en la técnica, están formados de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

130
128

Las abreviaturas utilizadas en la presente especificación, particularmente en los Esquemas de Reacción y los Ejemplos, son como sigue:

	Boc	ter-butoxicarbonilo
5	BSA	Seroalbúmina bovina
	Cod	Ciclooctadieno
	d/hr/min/ta	días/horas/minutos/temperatura ambiente
	DBC	Cloruro de 2,6-diclorobenzoilo
	DCM	Diclorometano
10	DIEA	Diisopropiletilamina
	DMA	Dimetilacetamida
	DMAP	Dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
15	EDC	Clorhidrato de N-etil-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida
	Et ₂ O	Eter dietílico
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
20	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl	Acido clorhídrico

131
129

	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiHMDS	hexametildisililamida de litio
5	Me	Metilo
	MeOH	Metanol
	MeCN	Acetonitrilo
	NaHMDS	hexametildisililamida de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
10	ND	No Determinado
	NMM	N-Metilmorfolina
	PBS	Solución Amortiguadora de Fosfato
	Ph	Fenilo
	RP-HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento en Fase
15		Inversa
	ta	Temperatura Ambiente
	SDS	Dodecasulfato de sodio
	TEA	Trietilamina
	TFA	Acido trifluoroacético
20	THF	Tetrahidrofurano
	Thi	Tienilo
	TMS	Tetrametilsilano
	TFA	Acido trifluoroacético

Tol Tolueno

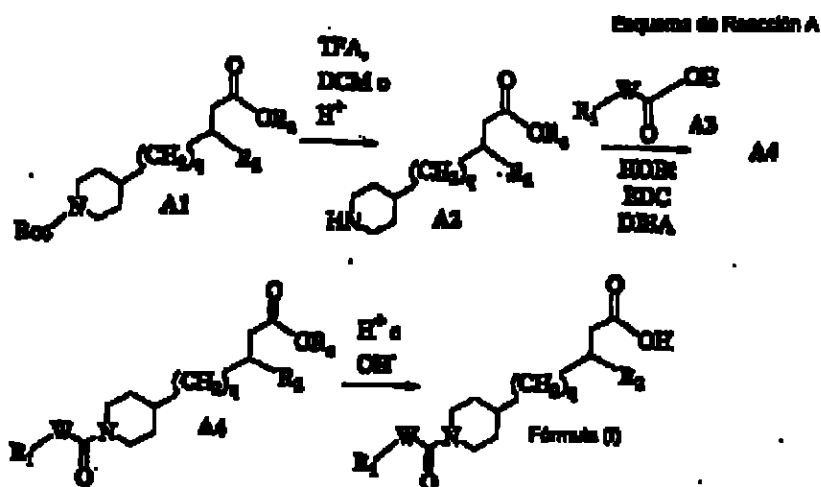
Métodos Sintéticos Generales

Los compuestos representativos de la presente invención
5 pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos
a continuación y se ilustran más particularmente en los esquemas de reacción
que siguen. Puesto que los esquemas de reacción son ilustraciones mediante
las cuales pueden prepararse los compuestos intermediarios y objetivos de la
presente invención, la invención no debe considerarse como que está limitada
10 por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. Los compuestos
adicionales representativos y los estereoisómeros, mezclas racémicas,
diastereómeros y enantiómeros de los mismos, pueden sintetizarse utilizando
los intermediarios preparados de acuerdo con estos esquemas de reacción y
otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por aquellos con
15 experiencia en la técnica. Todos de tales compuestos, estereoisómeros,
mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos, por lo
tanto, pretenden estar abarcados dentro del alcance de la presente invención.
La preparación de las varias materias primas utilizadas en los esquemas de
reacción está dentro de la experiencia de las personas versadas en la técnica.

Esquema de Reacción A

El Esquema de Reacción A describe un método para preparar un compuesto objetivo de Fórmula (I) (en donde R_1 es como se definió previamente y W es $-(CH_2)_{0-3}$ alquilo-). La eliminación del grupo protector Boc de un Compuesto A1 sustituido con R_2 (en donde R_2 es alquilo de C_{1-4}) se logró mediante condiciones ácidas (utilizando un ácido tal como una mezcla ácida de TFA y DCM o un ácido inorgánico en un solvente apropiado tal como dioxano) y resultó en la formación de un Compuesto A2 de piperidina. El acoplamiento del Compuesto A2 de piperidina con un Compuesto A3 de ácido carboxílico bajo condiciones de acoplamiento estándar (utilizando una mezcla de agentes de acoplamiento tal como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo, en la presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA) proporcionó el Compuesto A4 de éster. La hidrólisis del Compuesto A4 de éster bajo condiciones ácidas o básicas proporcionó un compuesto objetivo de Fórmula (I).

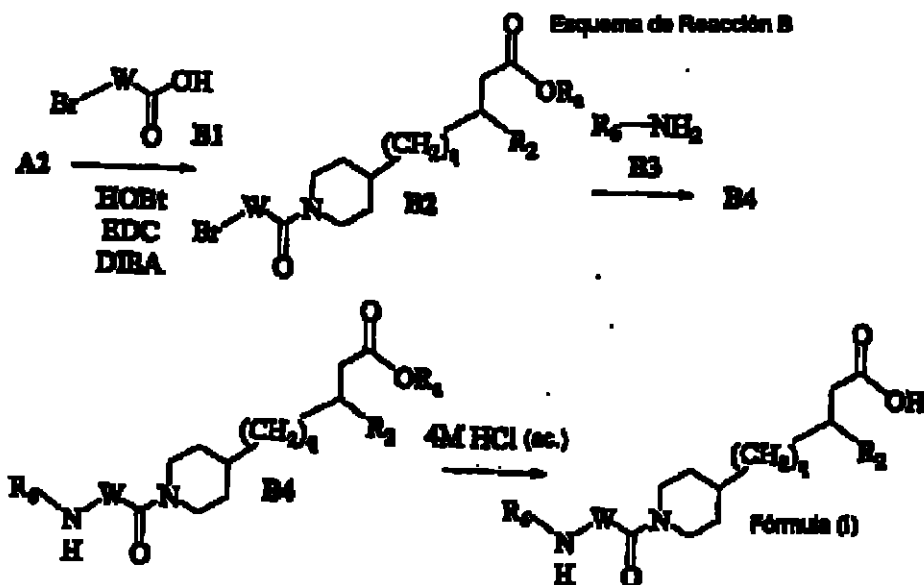
20



Esquema de Reacción B

El Esquema de Reacción B describe un método alternativo para preparar un compuesto objetivo de Fórmula (I) (en donde R_1 es $-\text{NH}(R_6)$ y W es $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{alquilo}-$). La condensación de un Compuesto A2 con un Compuesto B1 que posee un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o un mesilato o tosilato bajo condiciones de acoplamiento estándar (utilizando una mezcla de agentes de acoplamiento como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo en la presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA), resultó en la formación del Compuesto B2. La reacción del Compuesto B2 con un Compuesto B3 de amina sustituida, en la presencia de una base apropiada tal como LiHMDS, NaHMDS o LDA, resultó en la formación del Compuesto B4. El tratamiento del Compuesto B4 con ácido clorhídrico acuoso resultó en la hidrólisis del éster para proporcionar un

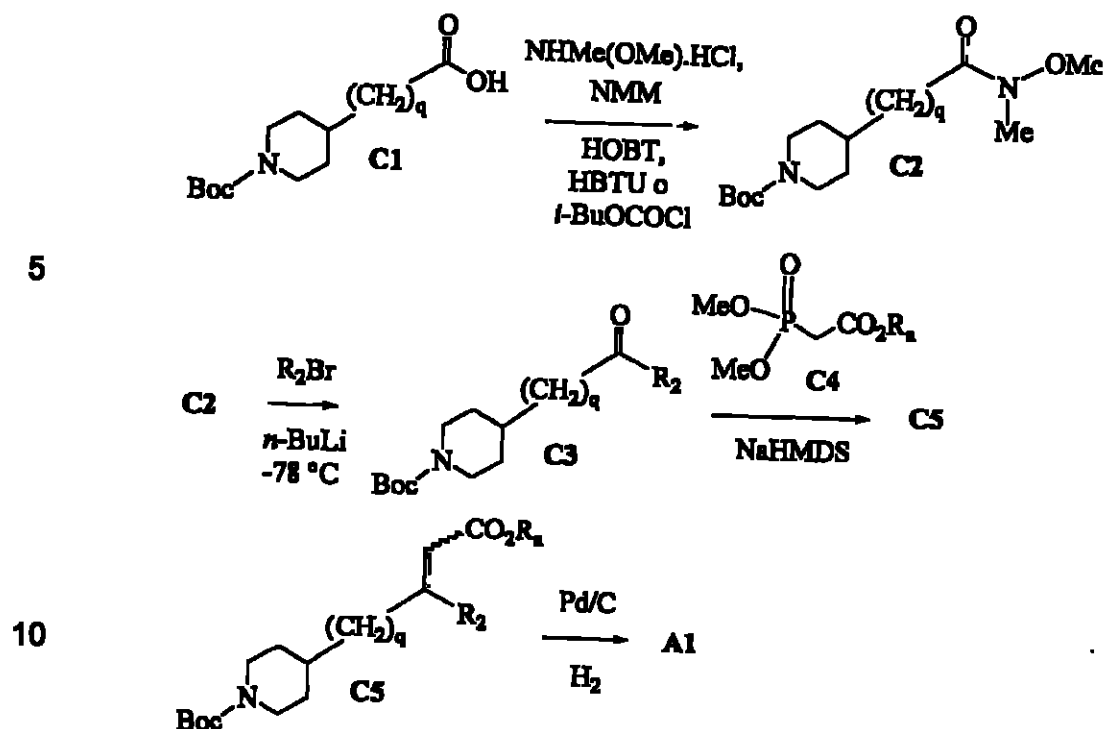
compuesto objetivo de Fórmula (I).



Esquema de Reacción C

El Esquema de Reacción C describe un método alterno, con el que puede prepararse un Compuesto A1. El Compuesto C1 de ácido carboxílico se transformó en un Compuesto C2 de amida utilizando N-metil-O-metilhidroxilamina en la presencia de un agente activante apropiado, tal como HOBt, HBTU, HATU, cloroformiato de isobutilo o lo similar. La reacción del Compuesto C2 de amida con las especies de aril litio preparadas in situ, un reactivo de Grignard o lo similar, resultó en la formación del Compuesto C3 de cetona. El Compuesto C3 de cetona se convirtió a una mezcla de los isómeros cis y trans de un Compuesto C5 de éster α , β no saturado, tras la reacción con un Compuesto C4 de fosforano o fosfonato sustituido de manera apropiada en la presencia de una base tal como LiHMDS, NaHMDS, LDA o lo similar. La conversión del Compuesto C5 al Compuesto A1 se logró bajo condiciones de hidrogenólisis (en donde se utilizó una sobrepresión de hidrógeno de aproximadamente 0.7030 (10) a aproximadamente 3.5153 kg/cm² (50 psi) en la presencia de un catalizador apropiado tal como paladio al 5 o 10% sobre carbono.

Esquema de Reacción C

Esquema de Reacción D

15

El Esquema de Reacción D describe un método alterno para la síntesis de un Compuesto A1 en el cual $(\text{CH}_2)_q$ es $(\text{CH}_2)_{2-3}$. La reacción de un Compuesto C2 de amida con un agente reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio o lo similar, resultó en la formación de un Compuesto D1 de aldehído. La condensación de un Compuesto D2 de acetiluro generado in situ con el Compuesto D1 de aldehído a baja temperatura, resultó en la formación de un Compuesto D3 de alcohol propargílico. El Compuesto D3 de alquino se redujo selectivamente al Compuesto D4 de la olefina cis bajo condiciones de

20

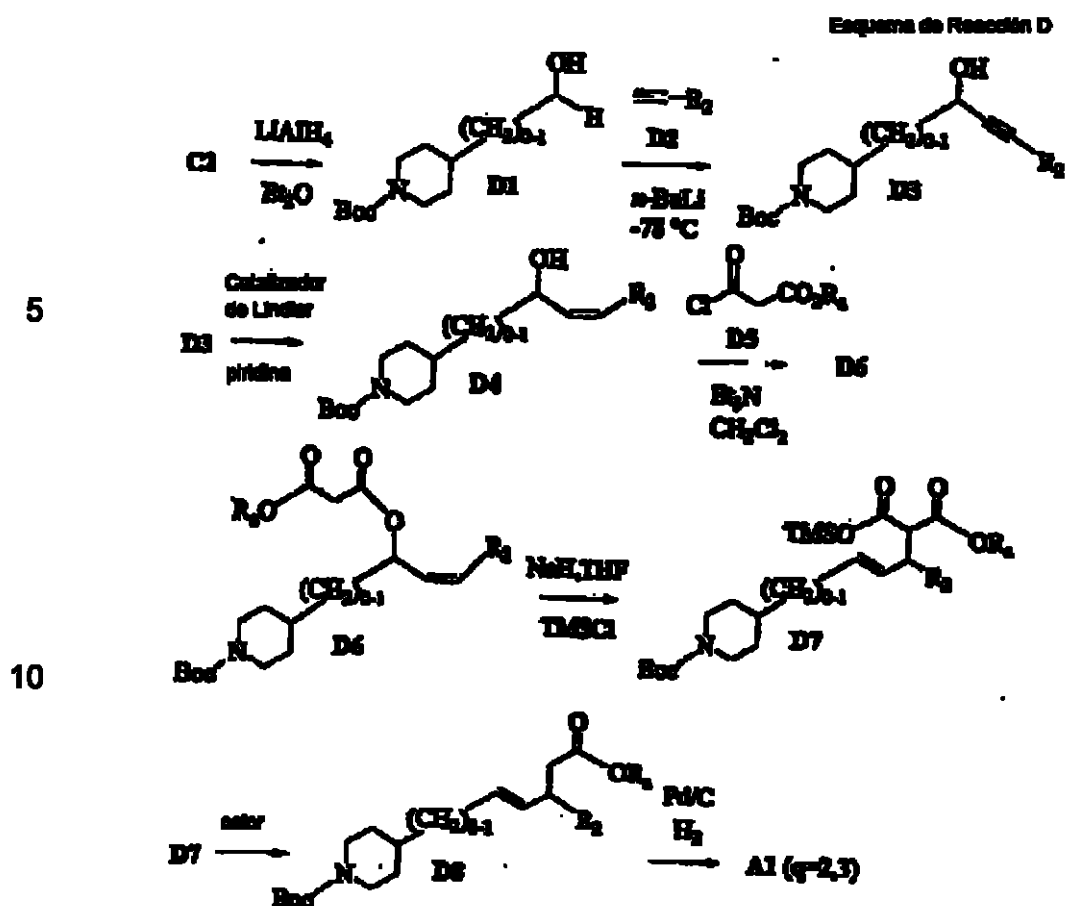
137
135

hidrogenólisis utilizando el catalizador de Lindlar en piridina. La condensación del Compuesto D4 de alcohol alílico con un Compuesto D5 de 3-cloro-oxopropionato sustituido con R_n en la presencia de una base tal como TEA, DIEA o lo similar, resultó en la formación de un Compuesto D6 de éster

5 mezclado. El tratamiento del Compuesto D6 con clorotrimetilsilano en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, LDA o lo similar, dio lugar a un silil cetén acetal intermediario, el cual se reorganizó tras el calentamiento en un solvente adecuado tal como THF o Et_2O a un Compuesto D7 de éster mezclado. La descarboxilación del

10 Compuesto D7 de éster para formar el Compuesto D8, se logró tras calentar el Compuesto D7 bajo vacío. La reducción del doble enlace en el Compuesto D8 se logró bajo condiciones de hidrogenación estándar, aplicando una sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.7030 (10) a aproximadamente 3.5153 kg/cm^2 (50 psi)) en la presencia de un catalizador

15 apropiado tal como paladio al 5 o 10% sobre carbono, resultó en la formación de un Compuesto A1 del compuesto objetivo, en el cual $(CH_2)_n$ es $(CH_2)_{2-3}$.



15

Esquema de Reacción E

El Esquema de Reacción E describe un método alterno para la síntesis de un compuesto objetivo de Fórmula (1.2) (en donde R_2 para un compuesto de Fórmula (I) es hidrógeno, R_1 es como se definió previamente y W es $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{alquilo}-$). La condensación de un Compuesto E1 de aldehído utilizando un carbalcoximetilen trifenilfosforano apropiado (reacción de Wittig) o un trialquil fosfonoacetato (reacción de Horner-Emmons) resultó en la formación de un Compuesto E2 de éster α, β no saturado. El tratamiento del

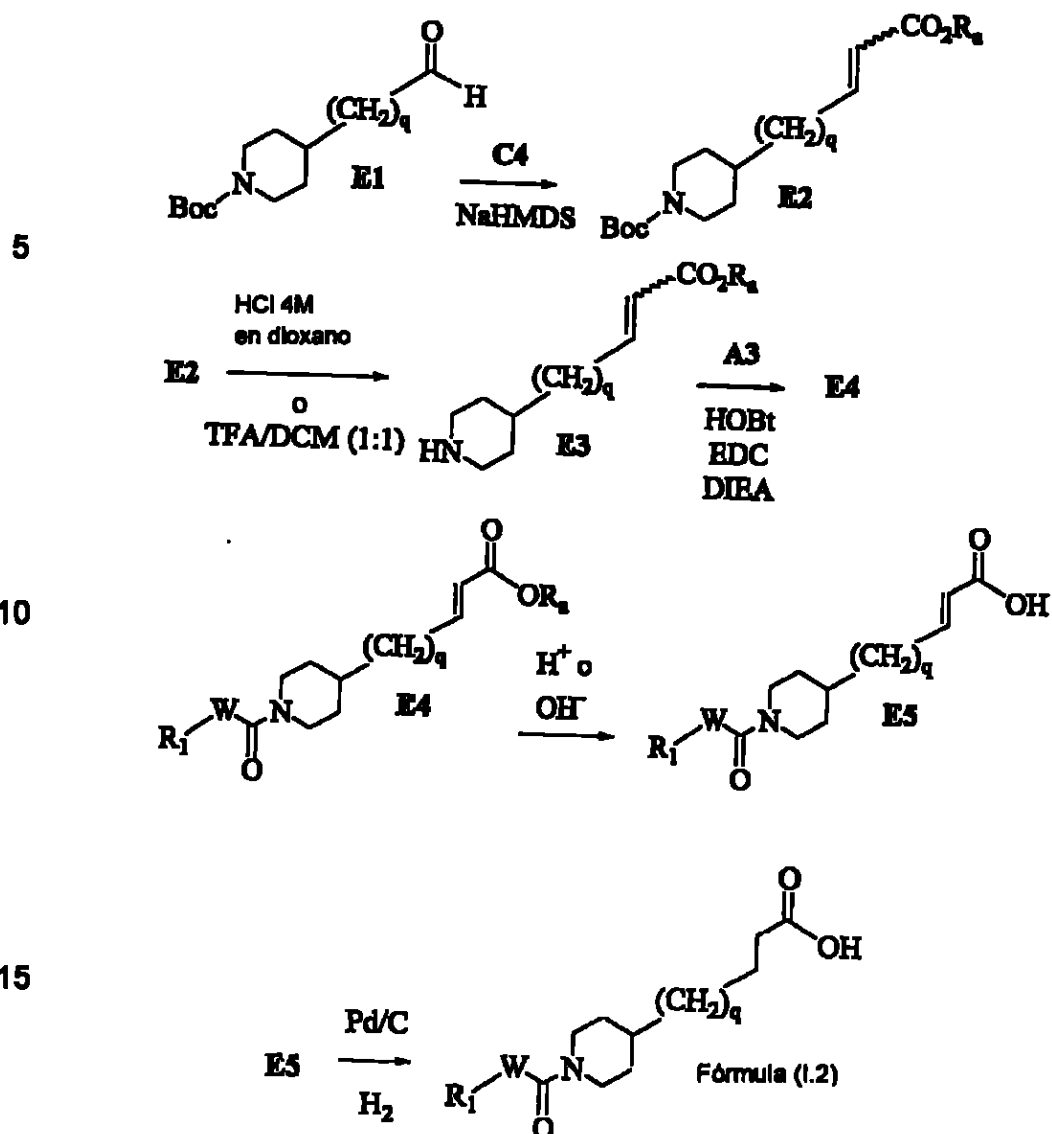
Compuesto E2 bajo condiciones ácidas (utilizando un ácido tal como una mezcla 1:1 de TFA en DCM, HCl 4N en dioxano o lo similar), resultó en la eliminación del grupo protector Boc, resultando en la formación de un Compuesto E3 de piperidina sustituida. El acoplamiento del Compuesto E3

5 de piperidina con un Compuesto A3 de ácido carboxílico bajo condiciones de acoplamiento estándar (utilizando una mezcla de agentes de acoplamiento tal como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroforniato de isobutilo en la presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA), resultó en un Compuesto E4 de éster. La hidrólisis del Compuesto E4 de éster bajo condiciones ácidas o

10 básicas proporcionó un Compuesto E5 de ácido α , β no saturado. La reducción del doble enlace en el Compuesto E5 se logró bajo condiciones de hidrogenación estándar, aplicando una sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.7030 (10) a aproximadamente 3.5153 kg/cm² (50 psi) en la presencia de un catalizador apropiado tal como paladio al 5 o 10% sobre

15 carbono y resultó en la formación de un compuesto objetivo de Fórmula (I.2).

Esquema de Reacción E

Esquema de Reacción F

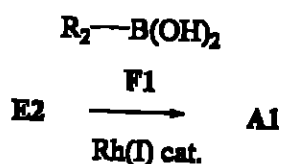
20

El Esquema de Reacción F describe un método alternativo mediante el cual puede prepararse un Compuesto A1 objetivo. Una mezcla racémica E/Z de un Compuesto E2 de éster α, β no saturado, se hizo reaccionar con un

Compuesto F1 de ácido borónico sustituido con R_2 en la presencia de un catalizador de metal de transición apropiado, tal como Rodio o Indio, para proporcionar el Compuesto A1 objetivo.

5

Esquema de Reacción F



Esquema de Reacción G

10

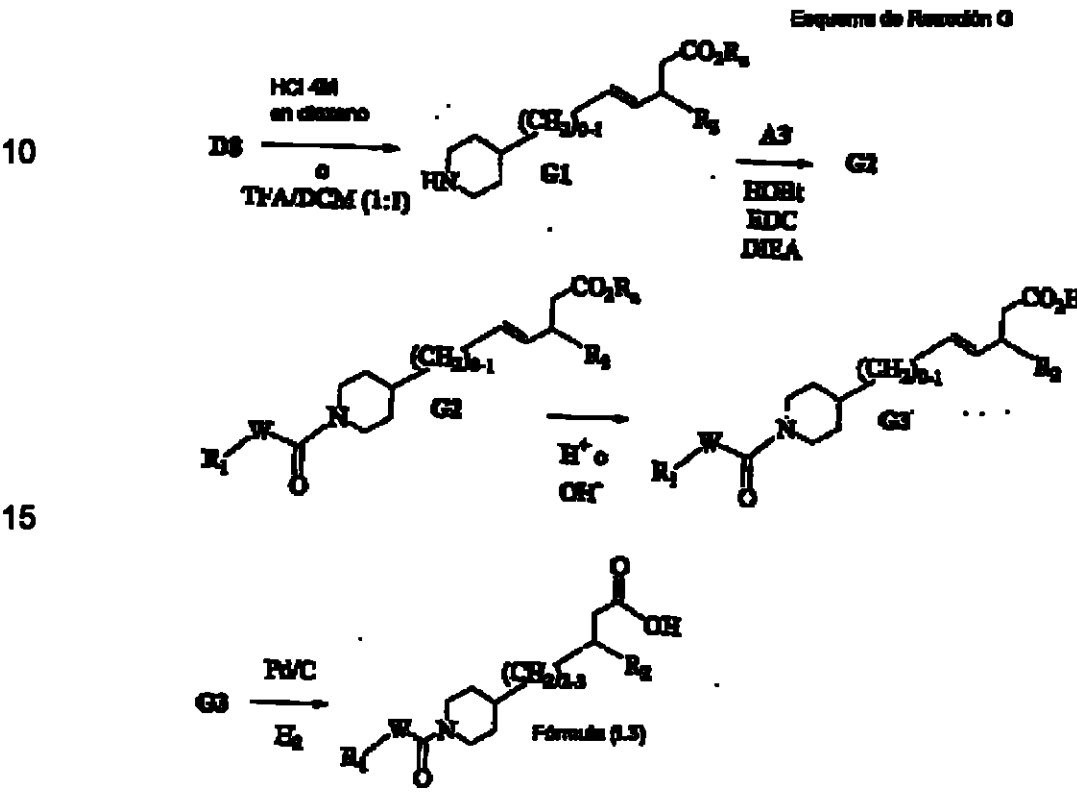
El Esquema de Reacción G describe un método alternativo para la síntesis de un compuesto objetivo de Fórmula (I.3) (en donde $(CH_2)_q$ para un compuesto de Fórmula (I) es $-(CH_2)_{2-3}-$, R_1 es como se definió previamente y W es $-(CH_2)_{0-3}\text{alquilo}-$). El grupo protector Boc en el Compuesto D8 se eliminó bajo condiciones ácidas (utilizando un ácido tal como una mezcla 1:1 de TFA en DCM, HCl 4N en dioxano o lo similar), para proporcionar el Compuesto G1 de piperidina sustituida. El acoplamiento del Compuesto G1 de piperidina con un Compuesto A3 de ácido carboxílico bajo condiciones de acoplamiento estándar (utilizando una mezcla de agentes de acoplamiento tal como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo en la presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA), condujo a la formación de un Compuesto G2 de éster. El Compuesto G2 de éster se convirtió al Compuesto G3 tras la exposición a condiciones acuosas ácidas o básicas

15

20

142
140

fuerzas (en la presencia de un ácido o base fuerte, tal como HCl o NaOH concentrado). El enlace doble en el Compuesto G3 se redujo utilizando condiciones de hidrogenación estándar, aplicando una sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.7030 (10) a aproximadamente 3.5153 kg/cm² (50 psi)) en la presencia de un catalizador apropiado tal como paladio al 5 o 10% sobre carbono y resultó en la formación de un compuesto objetivo de Fórmula (1.3).



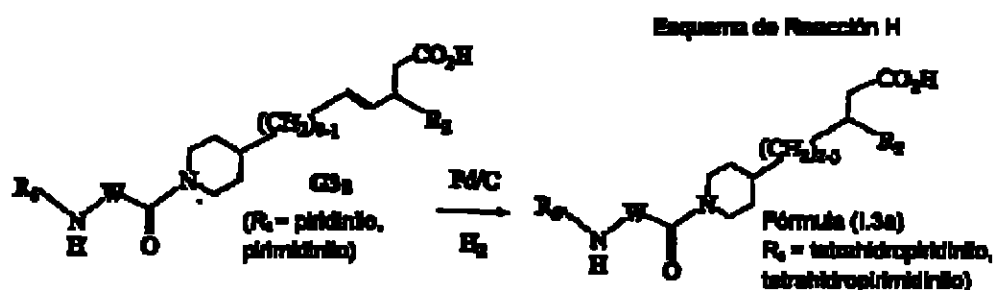
Esquema de Reacción H

El Esquema de Reacción H describe un método para la síntesis de un compuesto objetivo de Fórmula (1.3a) (en donde R₁ para un compuesto

de Fórmula (I.3) es $\text{-NH(R}_5\text{)}$, W es $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-3}\text{alquilo-}$ y un sustituyente heteroarilo R_5 se reduce a un sustituyente heterocíclico parcialmente no saturado), mediante la reducción del doble enlace en un Compuesto G3a (en donde R_1 en un Compuesto G3 es $\text{-NH(R}_5\text{)}$) utilizando condiciones de

5 hidrogenación estándar, aplicando una sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.7030 (10) a aproximadamente 3.5153 kg/cm^2 (50 psi)) en la presencia de un catalizador apropiado tal como paladio al 5 o 10% sobre carbono, acompañado por la reducción estándar de R^5 para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I.3a).

10



15

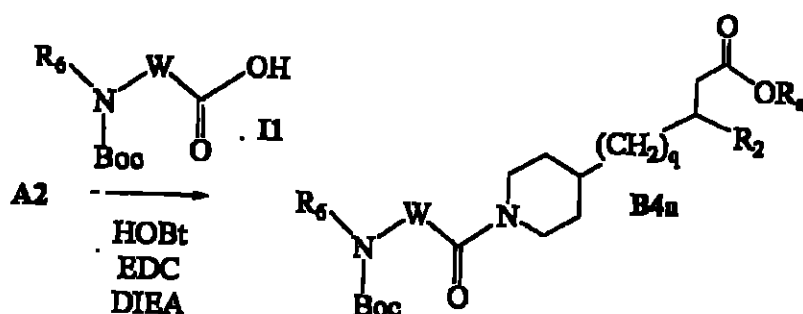
Esquema de Reacción I

El Esquema de Reacción I describe un método alternativo para la síntesis de un Compuesto B4a objetivo (en donde $\text{(CH}_2\text{)}_q$ para el Compuesto

20 B4 no está limitado a $\text{-(CH}_2\text{)}_{2-3}$, R_5 es como se definió previamente, y W es $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-3}\text{alquilo-}$). La condensación de un Compuesto A2 bajo condiciones de acoplamiento estándar (utilizando una mezcla de agentes de acoplamiento tales como HOBt/EDC, HOBt/HBTU o cloroformiato de isobutilo en la

presencia de una base adecuada tal como NMM o DIEA), con un Compuesto I1 de aminoácido protegido, resultó en la formación de un Compuesto B4a objetivo.

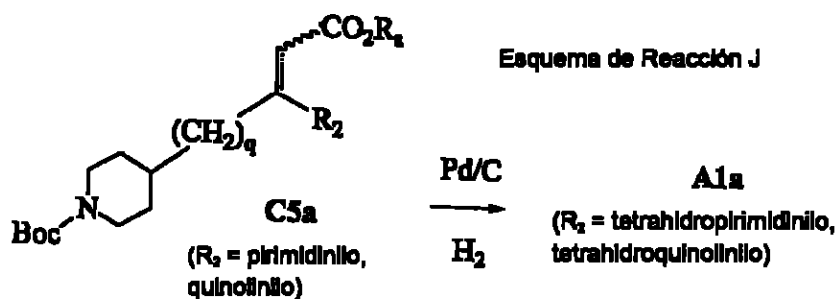
Esquema de Reacción I



Esquema de Reacción J

El Esquema de Reacción J describe un método para la síntesis de un Compuesto A1a objetivo (en donde R_2 en un Compuesto A1 es un sustituyente de heteroarilo que se ha reducido a un sustituyente heterocíclico parcial o completamente no saturado). El doble enlace en el Compuesto C5a (en donde R_2 en un Compuesto C5 es un sustituyente heteroarilo no saturado), se redujo bajo condiciones de hidrogenación estándar, aplicando sobrepresión de hidrógeno (de aproximadamente 0.7030 (10) a aproximadamente 3.5153 kg/cm² (50 psi)) en la presencia de un catalizador apropiado, tal como paladio al 5 o 10% sobre carbono, acompañado por la reducción estándar de R_2 para proporcionar el Compuesto A1a objetivo.

5



Métodos Sintéticos Específicos

Los compuestos específicos que son representativos de esta invención se prepararon mediante los siguientes ejemplos y secuencias de reacción; los ejemplos y los diagramas que describen las secuencias de reacción se ofrecen a manera de ilustración, para ayudar en el entendimiento de la invención y no deben considerarse como que limitan de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente. Los compuestos presentes también pueden utilizarse como intermediarios en los ejemplos posteriores, para producir compuestos adicionales de la presente invención. No se han hecho intentos por optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Alguien con experiencia en la técnica sabría como incrementar tales rendimientos a través de las variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

Los reactivos se compraron de fuentes comerciales. Los microanálisis se realizaron en Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, New Jersey y se expresan en porcentaje en peso de cada elemento por peso molecular total. Los espectros de la resonancia magnética nuclear (RMN)

para los átomos de hidrógeno se midieron en el solvente indicado con (TMS) como el estándar interno en un espectrómetro Bruker Avance (300 MHz). Los valores son expresados como partes por millón, campo abajo del TMS. Los espectros de masas (MS) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform LC como (ESI) m/z ($M+H^+$) utilizando una técnica de electrospray. Los compuestos estereoisoméricos pueden caracterizarse como mezclas racémicas o como los diastereómeros y enantiómeros separados de los mismos, utilizando cristalografía con rayos X y otros métodos conocidos por alguien con experiencia en la técnica. A menos que se indique de otra manera, los materiales utilizados en los ejemplos se obtuvieron de proveedores comerciales fácilmente disponibles o se sintetizaron mediante métodos estándar conocidos por alguien con experiencia en la síntesis química. Los grupos sustituyentes, que varían entre los ejemplos, son hidrógeno, a menos que se indique de otra manera.

15

EJEMPLO 1

Acido 1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]fenil]acetil]-4-piperidinpropanoico (Compuesto1)

20 El yoduro de metilo (3.21 mL, 51.6 mmoles) se agregó a una solución de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinol Compuesto 1a (6.00 g, 51.6 mmoles) en etanol absoluto (45 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 3

horas, se concentró y se secó in vacuo para proporcionar el Compuesto 1b como un aceite incoloro. MS (ES+) m/z 172 (M+41).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.89 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 9.56 (s, 1H).

5 Se agregó Boc_2O (11.33 g, 51.91 mmoles) a una solución del Compuesto 1b (13.4g, 51.9 mmoles) y TEA (7.23 mL, 51.9 mmoles) en DCM (70 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a ta durante 2 días. La capa orgánica se lavó con agua (2x75 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el Compuesto 1c. MS (ES+) m/z 231 (M+ H^+).

10 Una solución del Compuesto 1c (0.91 g, 3.95 mmoles) y ácido 3-aminofenilacético Compuesto 1d (0.59 g, 3.95 mmoles) en DMA (5 mL) se calentó a $80\text{--}85^\circ\text{C}$ durante 4 días. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con MeCN. El sólido se filtró y lavó con MeCN y Et_2O , a continuación, se secó in vacuo. Se agregó agua y el pH se ajustó a pH 1-2 agregando gota a gota HCl
15 concentrado. La solución resultante se liofilizó para dar el Compuesto 1e como un sólido amarillo claro. MS (ES+) m/z 234 (M+ H^+).

 Se agregaron Boc_2O (19 g, 87 mmoles) y TEA (13 mL, 96 mmoles) a una solución de 4-piperidinmetanol Compuesto 1f (10 g, 87 mmoles), DMAP (cantidad catalítica), dioxano (90 mL) y agua (45 mL) a 5°C .
20 La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta y se diluyó con DCM (100 mL). La capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el Compuesto 1g. MS (ES+) m/z 216 (M+ H^+).

Se agregó DMSO (4.28 mL, 60.38 mmoles) durante un periodo de 15 minutos a una solución de cloruro de oxalilo (2.63 mL, 30.19 mmoles) en DCM (110 mL) a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se agregó gota a gota una solución del Compuesto 1g (5.0 g, 23.2 mmoles) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. Se agregó gota a gota TEA (19.42 mL, 139.3 mmoles) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extinguió con agua. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con NH₄Cl saturado (75 mL), agua (75 mL), NaHCO₃ saturado (75 mL) y salmuera saturada (75 mL), a continuación se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el Compuesto 1h. MS (ES+) m/z 214 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.4 (s, 9H), 1.89 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 9.65 (s, 1H).

Una solución del Compuesto 1h (2.29 g, 10.7 mmoles) en DCM (15 mL) se agregó gota a gota a una solución de carboximetil trifenilfosforano (4.11 g, 10.7 mmoles) en DCM (20 mL) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 15-30% de acetato de etilo/hexano) para dar el Compuesto 1i. MS (ES+) m/z 284 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.2 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.69 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.11 (c, J = 7 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 15 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 15, 7 Hz, 2H).

Una mezcla del Compuesto 1i (1.6 g, 5.6 mmoles), TFA (10 mL) y anisol (1 gota) en DCM (10 mL) se agitó a ta durante 1.5 horas. La mezcla se concentró y se secó in vacuo para dar el Compuesto 1j como una sal de TFA. MS (ES+) m/z 184 (M+H⁺).

5 NMM (0.22 mL, 2.07 mmoles), el Compuesto 1e (0.29 g, 1.04 mmoles), NMM (0.114 mL, 1.04 mmoles), HOBT (0.07g, 0.51 mmoles) y HBTU (0.46 g, 1.24 mmoles) se agregaron secuencialmente a una solución del Compuesto 1j (0.308 g, 1.04 mmoles) en MeCN (20 mL) y DMF (2 mL). La
mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación a ta durante la noche, se
10 extinguió con NH₄Cl saturado, se concentró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 10% de EtOH/1.5% de NH₄OH/DCM a 16% de EtOH/1.5% de NH₄OH/DCM) para proporcionar el Compuesto 1k como un sólido incoloro. MS (ES+) m/z 399
15 (M+H⁺).

El Compuesto 1k (0.27 g) se disolvió en HCl 6N enfriado con hielo (20 mL) a 0°C y se agitó a ta durante 2 días. La mezcla se concentró y se utilizó MeCN (3x20 mL) como un azeótropo. El sólido resultante se trituró con Et₂O y DCM y se purificó mediante RP-HPLC (10-90% de MeCN/agua,
20 0.1% de TFA) para proporcionar el Compuesto 1l como una sal de TFA. MS (ES+) m/z 371 (M+H⁺).

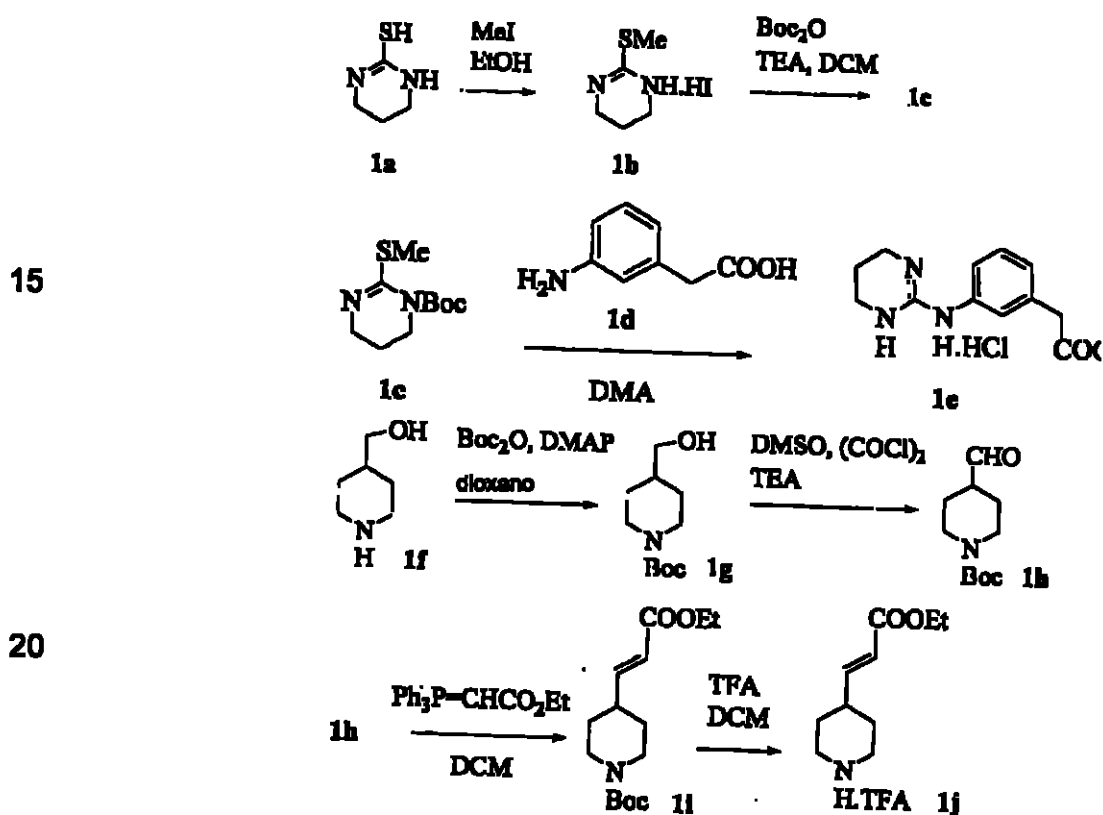
¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.07 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.37 (m,

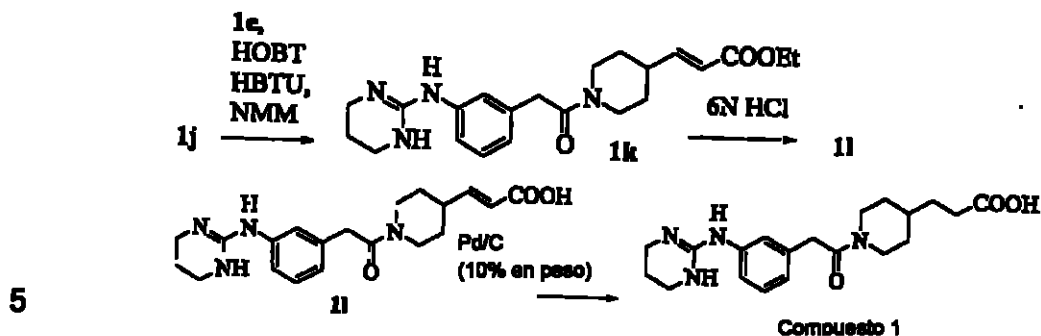
2H), 5.74 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 8.15 (s amplio, 1H), 9.76 (s, 1H).

Análisis Calculado para $C_{20}H_{26}N_4O_3 \cdot 1.57CF_3COOH \cdot 0.38H_2O$: C, 49.96; H, 5.14; N, 10.08; F, 16.09; H_2O , 1.24. Encontrado: C, 49.62; H, 5.00; N, 9.97; F, 15.98; H_2O , 1.25.

10% de paladio sobre carbonio (85 mg) se agregó a una solución del Compuesto 11 (0.05 g) en EtOH tibio (10 mL) bajo argón y la mezcla se hidrogenó (2.8122 kg/cm^2 (40 psi)) en un aparato Parr. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar el

10 Compuesto 1 como un sólido pegajoso. MS (ES+) m/z 373 ($M+H^+$).



151
149

EJEMPLO 2

Acido 1-[1-oxo-3-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]fenil]propil]-4-piperidinpropanoico (Compuesto 2)

10

El Compuesto 1c (0.84 g, 3.65 mmoles) se agregó a una solución del ácido 3-(3-aminofenil)propiónico Compuesto 2a (0.60 g, 3.65 mmoles) en DMA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80-85°C durante 3 días, se enfrió a ta, se diluyó con MeCN (30 mL) y se filtró. Se agregó agua al filtrado y el pH se ajustó a 1-2 agregando gota a gota HCl concentrado. La solución resultante se liofilizó para proporcionar el Compuesto 2b. MS (ES+) m/z 248 (M+H⁺).

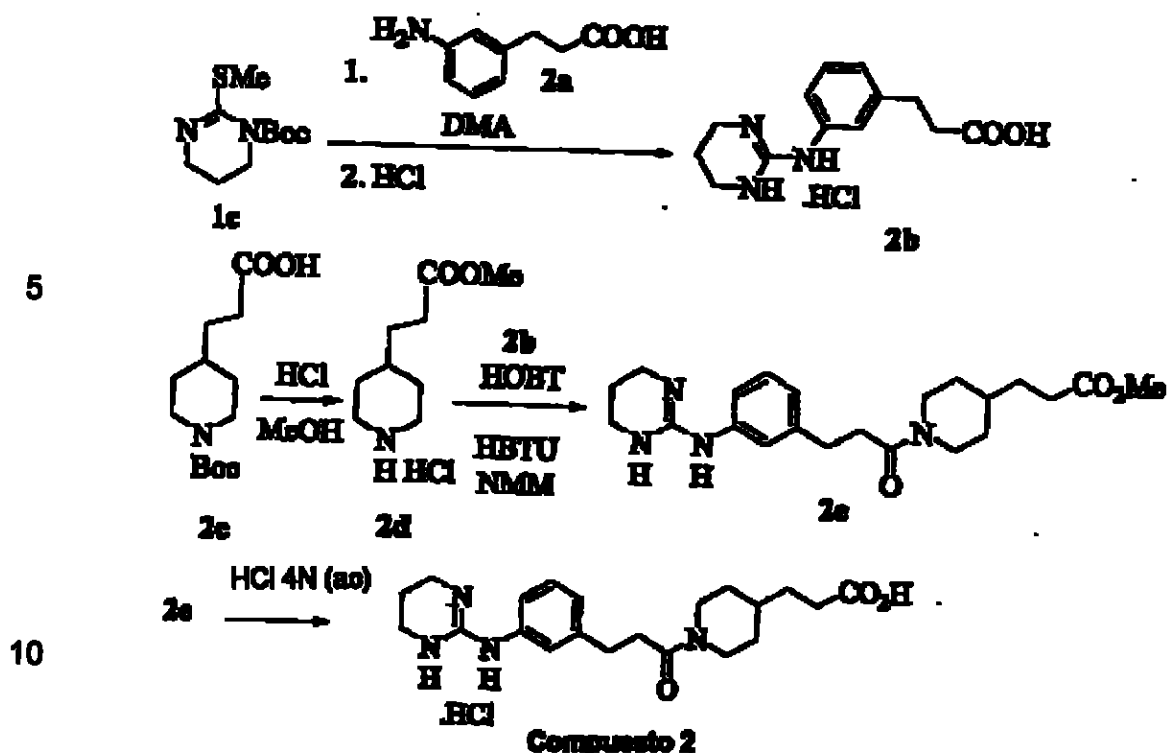
Una solución de HCl 4N en dioxano (8 mL) se agregó gota a gota a una solución del Compuesto 2c (1.0 g, 3.9 mmoles) en MeOH (20 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a ta y se concentró utilizando MeCN (3x20 mL) como un azeótropo. El sólido se trituro con Et₂O y hexano, se disolvió en agua y se liofilizó para proporcionar el Compuesto 2d como un sólido incoloro. MS (ES+) m/z 172 (M+H⁺).

NMM (0.23 mL, 2.11 mmoles) se agregó a una solución del Compuesto 2d (0.20 g, 0.70 mmoles) en MeCN (25 mL) y DMF (2 mL). El Compuesto 2b (0.15 g, 0.70 mmoles), NMM (0.15 mL, 1.40 mmoles), HOBT (0.05 g, 0.35 mmoles) y HBTU (0.32 g, 0.84 mmoles) se agregaron a
5 continuación y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, seguido durante la noche a ta. Se agregó NH₄Cl saturado y la mezcla de reacción se concentró y extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró in vacuo. La mezcla cruda se purificó mediante RP-HPLC (10-90% de MeCN/agua, 0.1% de TFA) para proporcionar el Compuesto 2e. MS (ES+) m/z 401 (M+H⁺).
10

El Compuesto 2e (0.21 g) se disolvió en HCl 4N (20 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró utilizando MeCN (3 x 25 mL) como un azeótropo, y se trituró con Et₂O, para proporcionar el Compuesto 2 como una sal de HCl. MS (ES⁺) m/z 387 (M+H⁺).
15

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.93 (m, 4H), 1.46 (m, 4H), 1.67 (s, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.82 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.97 (s amplio, 1H), 9.45 (s amplio, 1H).

20 **Análisis Calculado para C₂₁H₃₀N₄O₃·1.85 HCl – 1.15 H₂O:** C, 53.14; H, 7.26; N, 11.82; H₂O, 4.37. **Encontrado:** C, 53.19; H, 7.14; N, 11.91; H₂O, 4.62.



EJEMPLO 3

15 Acido β -[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-
pirimidinil)]amino]fenil]acetil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanolco
 20 (Compuesto 3)

Clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (98%, 2.55 g, 26.17 mmoles), NMM (14.39 mL, 130.8 mmoles), HOBT (1.47 g, 10.90 mmoles) y
 20 HBTU (9.83 g, 26.16 mmoles), se agregaron a una solución del Compuesto 3a (5.00 g, 21.80 mmoles) en MeCN (75 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y durante la noche a ta, se extinguió con NH₄Cl saturado, se concentró y se extrajo con EtOAc (3x75 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se

concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 30-60% acetato de etilo/hexano con unas cuantas gotas de TEA), para dar el Compuesto 3b como un líquido. MS (ES⁺) m/z 273 (M+H⁺).

5 n-BuLi (2.5M en hexano, 7.34 mL, 18.35 mmoles) se agregó gota a gota a una solución agitada de 3-bromoquinolina (3.81 g, 18.35 mmoles) en Et₂O anhidro (65 mL) a -78°C durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se agregó gota a gota una solución del
10 Compuesto 3b (1.0 g, 3.67 mmoles) en Et₂O (20 mL) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, -78°C y se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 2 horas a ta, la mezcla se extinguió con una solución de NH₄Cl saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía (gel de sílice, 15-25% acetato de etilo/hexano)
15 para dar el Compuesto 3c como un líquido. MS (ES⁺) m/z 341 (M+H⁺).

 Una solución de NaHMDS (1M, 3.17 mL, 3.17 mmoles) en THF se agregó durante un periodo de 15 minutos a una solución agitada de fosfonoacetato de trimetilo (0.51 mL, 3.17 mmoles) en THF (15 mL) a 0°C bajo argón. Después, la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, se agregó
20 una solución del Compuesto 3c (0.27 g, 0.79 mmoles) en THF (3 mL) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, se sometió a reflujo durante 2.5 horas, se enfrió a ta, se diluyó con Et₂O (30 mL) y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado (2x25 mL) y salmuera (2x25

185
193

mL). La capa acuosa se extrajo con Et₂O, y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, 10-30% acetato de etilo/hexano), para dar el Compuesto 3d como una mezcla de los isómeros E- y Z-. MS (ES⁺) m/z 397 (M+H⁺).

Una mezcla de los isómeros E- y Z- del Compuesto 3d (0.25 g, 0.63 mmoles) y 10% de Pd/C (0.12 g) en MeOH (15 mL), se agitó durante la noche bajo presión de hidrógeno 0.3515 kg/cm² (5 psi) en un aparato Parr. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró bajo vacío. El producto
10 crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (70% de acetato de etilo en hexano), para proporcionar el Compuesto 3e como un aceite. MS (ES⁺) m/z 399 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.13 (m, 2H),
15 7.54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

El Compuesto 3e (0.11 g) se disolvió en dioxano (3 mL), se agregó una gota de anisol y se le agregó gota a gota HCl 4N en dioxano (3 mL). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas y se concentró utilizando MeCN
20 como un azeótropo. El sólido resultante se trituroó con Et₂O y hexano, y se secó para dar el Compuesto 3f como un sólido pegajoso. MS (ES⁺) m/z 299 (M+H⁺).

x56
154

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.34 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 7.79 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.70 (m, 1H).

5 Análisis Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2.2 \text{ TFA} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$: C, 48.36; H, 4.53; N, 5.04; F, 22.54. Encontrado: C, 48.24; H, 4.42; N, 4.99; F, 22.58.

El 1,3-diamino-2-hidroxipropano del Compuesto 3i (10.0 g, 111 mmoles), se disolvió en etanol (30 mL) y agua desionizada (30 mL). Se agregó gota a gota disulfuro de carbono (6.67 mL, 110.95 mmoles) vía un
10 embudo de adición durante un periodo de 35 minutos, mientras la temperatura se mantenía a 25-33°C para proporcionar una mezcla blanca lechosa. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. Después de enfriar la mezcla en agua fría, se agregó gota a gota HCl concentrado (7 mL), mientras se mantenía la temperatura de la
15 mezcla a 25-26°C. La temperatura de la mezcla se elevó a continuación a 79°C. Después de agitar durante 21 horas, la mezcla se enfrió a 2°C y se filtró vía filtración a vacío. Se recolectó un sólido blanco, se lavó tres veces con una mezcla 1:1 de etanol frío y agua, y se secó *in vacuo* a 40°C para dar el Compuesto 3j. MS (ES^+) m/z 174 ($\text{M} + \text{MeCN}$).

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.96 (d, $J = 15$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.89 (m, 1H).

Se agregó yoduro de metilo (2.9 mL, 46 mmoles) a una solución agitada del Compuesto 3j (6.1 g, 46 mmoles) en etanol absoluto (35 mL) y la

157
14,5

mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora, y se enfrió a ta. Después de concentrar, el residuo se trituró con Et₂O y se secó *in vacuo* para dar el Compuesto 3k como un sólido blanco. MS (ES⁺) m/z 188 (M+MeCN).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.59 (s, 3H), 3.23 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 13 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H).

Se agregó TEA (6.91 mL, 49.61 mmoles) a una solución del Compuesto 3k (13.06 g, 49.61 mmoles) en DCM (50 mL) y DMA (5 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó Boc₂O (10.82 g, 49.61 mmoles) a 4°C. La mezcla se calentó a 41-43°C durante 18 horas, para proporcionar una solución amarilla clara. La solución resultante se lavó con agua (3x75 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 31 como un sólido. MS (ES⁺) m/z 247 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.95 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.51 (m, 1H).

Se agregó el ácido 3-aminofenil acético Compuesto 1d (2.60 g, 17.25 mmoles) a una solución del Compuesto 31 (5.1 g, 21 mmoles) en DMA (5 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 días, se enfrió a ta y se diluyó con MeCN (75 mL). El precipitado resultante se filtró y se lavó con MeCN y Et₂O, se tomó en agua y se acidificó con HCl concentrado. Después de la liofilización el Compuesto 3m se obtuvo como un sólido blanco. MS (ES⁺) m/z 250 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.16 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 8.14 (s, 1H).

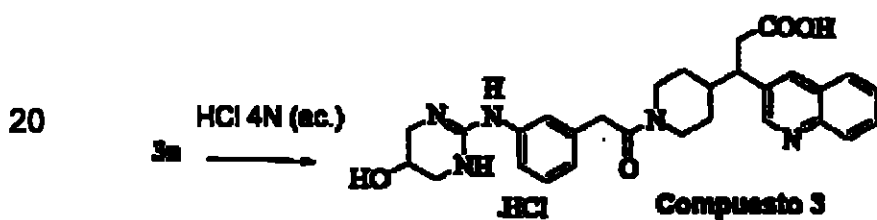
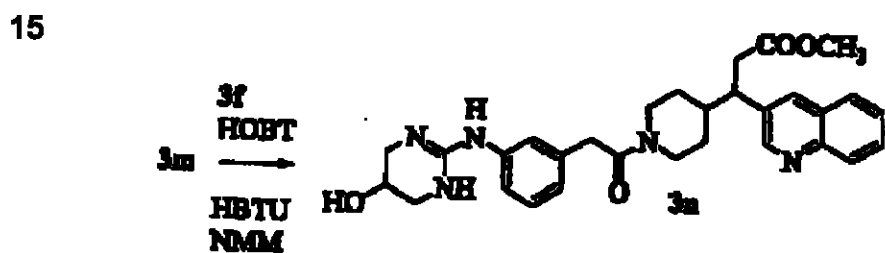
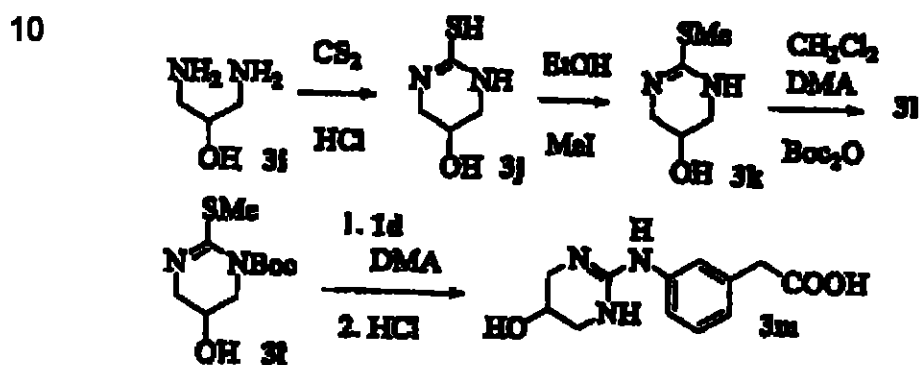
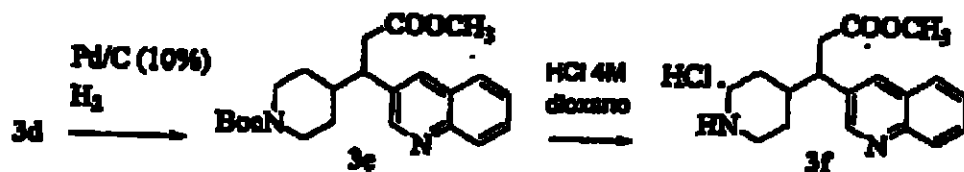
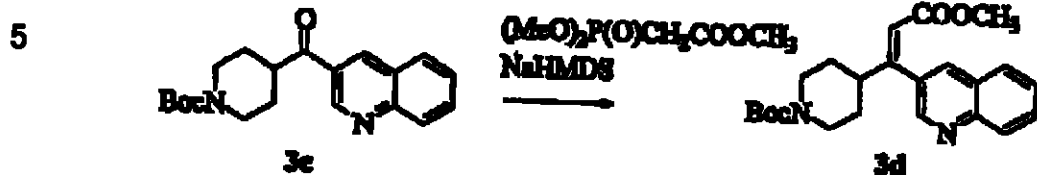
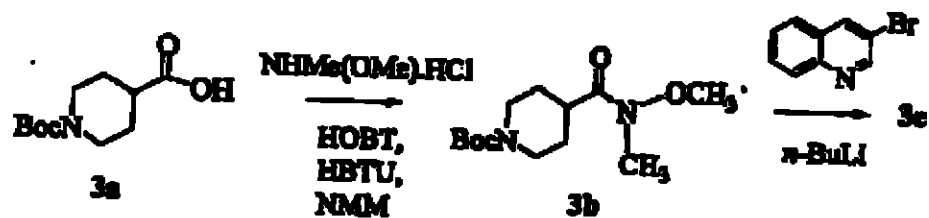
158
140

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para convertir el Compuesto 2d al Compuesto 2e, el Compuesto 3m se convirtió para proporcionar el Compuesto 3n como un sólido. MS (ES⁺) m/z 530 (M+H⁺).

5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.92 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 3.17 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.25 (s amplio, 1H), 8.83 (s amplio, 1H).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para
10 convertir el Compuesto 2e al Compuesto 2, el Compuesto 3n se convirtió para proporcionar el Compuesto 3 como un sólido. MS (ES⁺) m/z 516 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.92 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 3.33 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.10 (m,
15 1H), 8.18 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 9.21 (s amplio, 1H).



160
153

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 y los reactivos apropiados y las materias primas conocidas por alguien con experiencia en la técnica, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse incluyendo, de manera no exclusiva:

5

Cpto	Nombre	MS (m/z)
14	ácido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinpropanoico	466
15	ácido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinpropanoico	480
16	ácido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetil]-4-piperidinpropanoico	452
17	ácido 6-metoxi-β-[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-piridinpropanoico	467

10

EJEMPLO 4

Acido β-[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanoico (Compuesto 4)

15

El Compuesto 4a se preparó como se describe en la WO 99/31061. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para convertir el Compuesto 2d al Compuesto 2e, el Compuesto 4a se convirtió y se purificó mediante RP-HPLC (10-70% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%), para proporcionar el Compuesto 4b. MS (ES⁺) m/z 501 (M+H⁺).

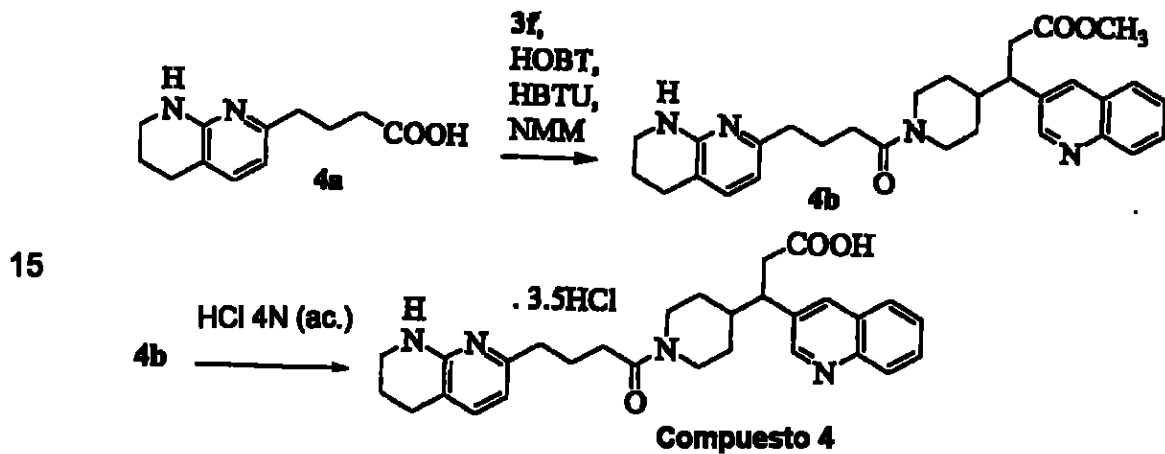
20

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.02 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.61 (m, 2H) 2.72 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para convertir el Compuesto 2e al Compuesto 2, el Compuesto 4b se convirtió para proporcionar el Compuesto 4 como un sólido pegajoso. MS (ES⁺) m/z 487 (M+H⁺).

5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.99 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 6.55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.72 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

 Análisis Calculado para C₂₉H₃₄N₄O₃·3.5 HCl·H₂O: C, 55.09; H, 10 6.30; N, 8.86; H₂O, 3.24. Encontrado: C, 54.83; H, 6.53; N, 9.08; H₂O, 3.24.



EJEMPLO 5**Acido 1,2,3,4-tetrahidro-8-[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-
II)butil]-4-piperidinil]-3-quinolinpropanoico (Compuesto 5)**

5 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3d al Compuesto 3e, excepto que el Compuesto 3d se hidrogenó bajo alta presión (2.1092 kg/cm² (30 psi) de H₂) durante 48 horas, y se purificó para proporcionar el Compuesto 5a. MS (ES⁺) m/z 403 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.94 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.69
10 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.91 (m, 1H).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3e al Compuesto 3f, el Compuesto 5a se convirtió para proporcionar el Compuesto 5b como un sólido. MS (ES⁺) m/z 303
15 (M+H⁺).

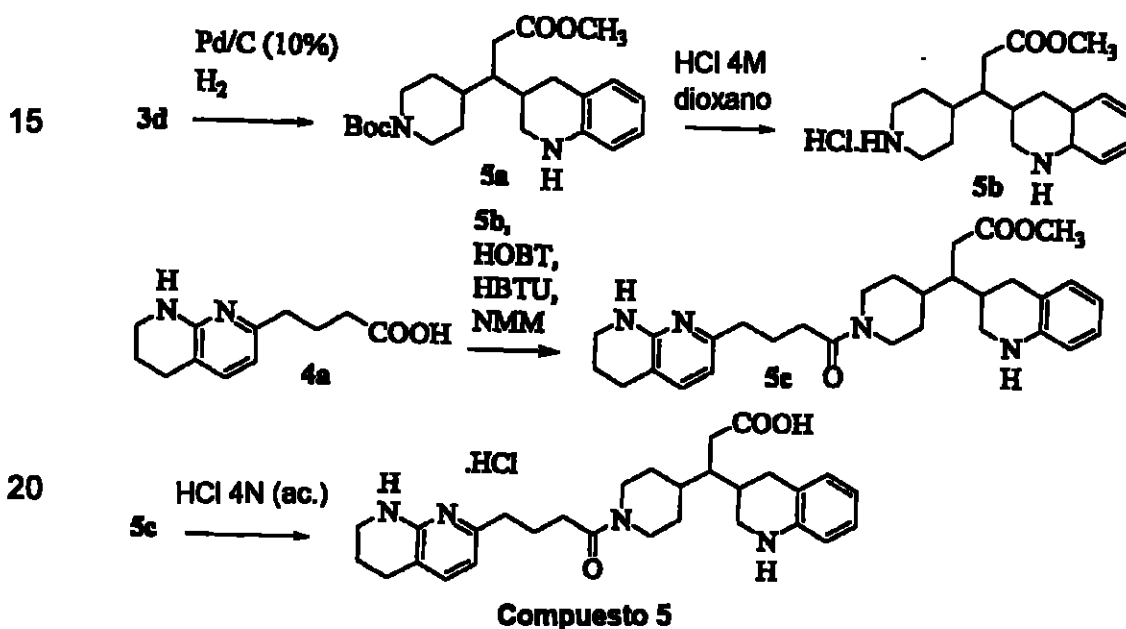
¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.61 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 8.76 (m, 2H).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para
20 convertir el Compuesto 2d al Compuesto 2e, el Compuesto 4a se hizo reaccionar con el Compuesto 5b y se purificó mediante RP-HPLC (10-70% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%) para proporcionar el Compuesto 5c. MS (ES⁺) m/z 505 (M+H⁺).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.11 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.79 (m, 6H), 2.32 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 6.58 (m, 3H), 7.63 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H).

5 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para convertir el Compuesto 2e al Compuesto 2, el Compuesto 5c se convirtió para proporcionar el Compuesto 5 como una sal de HCl. MS (ES $^+$) m/z 491 ($M+H^+$).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.13 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.54 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.01 (s amplio, 1H).



164
162

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 5 y los reactivos apropiados y las materias primas conocidas por alguien con experiencia en la técnica, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse incluyendo, de manera no exclusiva:

5

Cpto	Nombre		MS (m/z)
18	ácido	1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidinpropanoico	456
19	ácido	(β ³ S,3S)-1,2,3,4-tetrahidro-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico	491

10

EJEMPLO 6

Acido β-[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]benzol]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinpropanoico (Compuesto 6)

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para
15 convertir el Compuesto 3a al Compuesto 3b, el ácido N-Boc-piperidin-4-propiónico del Compuesto 2c se convirtió al Compuesto 6a (líquido incoloro; purificado mediante cromatografía instantánea (sobre gel de sílice, eluido con 30-50% de acetato de etilo/hexano con unas cuantas gotas de TEA). MS (ES⁺) m/z 301 (M+H⁺).

20

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.14 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.08 (m, 2H).

165
163

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3b al Compuesto 3c, el Compuesto 6a se convirtió al Compuesto 6b (purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluido con 30-50% de acetato de etilo/hexano con unas cuantas gotas de TEA). MS (ES⁺) m/z 319 (M+H⁺).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3c al Compuesto 3d, el Compuesto 6b se convirtió al Compuesto 6c (purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluido con 30-50% de acetato de etilo/hexano con unas cuantas gotas de TEA). MS (ES⁺) m/z 375 (M+H⁺).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3d al Compuesto 3e, el Compuesto 6c se convirtió al Compuesto 6d (purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluido con 15-35% de acetato de etilo/hexano con unas cuantas gotas de TEA). MS (ES⁺) m/z 377 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.91 (m, 4H), 1.12 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.53 (m, 3H), 2.63 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.43 (m, 2H).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3e al Compuesto 3f, el Compuesto 6d se convirtió al Compuesto 6e (sólido blanco). MS (ES⁺) m/z 277 (M+H⁺).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.91 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.53 (m, 2H).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para
5 convertir el Compuesto 1c al Compuesto 1e, el Compuesto 1c se hizo reaccionar con el ácido 3-aminobenzoico Compuesto 6f para proporcionar el Compuesto 6g como un sólido blanco amorfo. MS (ES^+) m/z 220 ($\text{M}+\text{H}^+$).

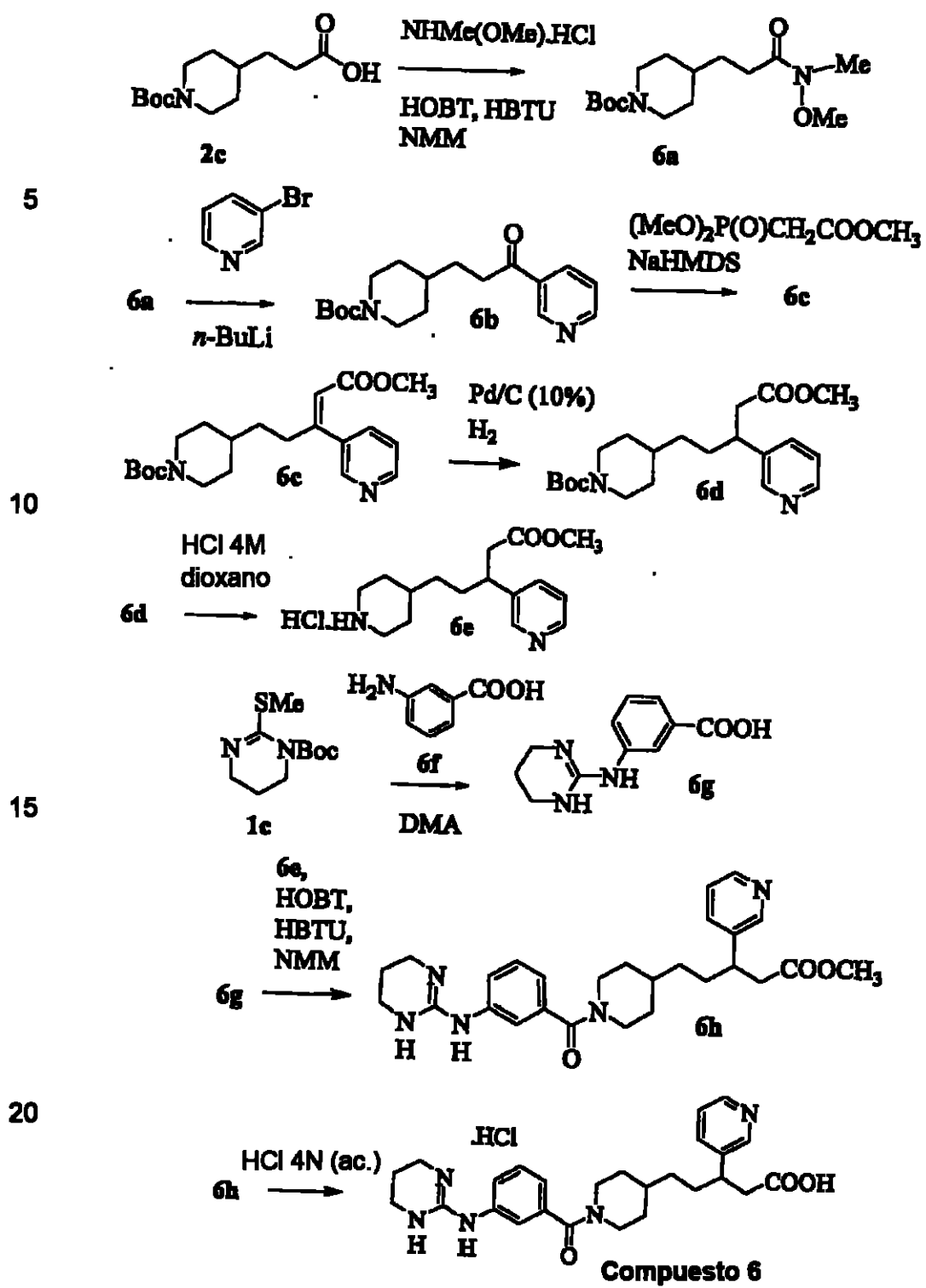
^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 4.13 (m, 2H), 5.42 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 6.81 (m, 4H).

10 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para convertir el Compuesto 1j al Compuesto 1k, el Compuesto 6g se hizo reaccionar con el Compuesto 6e para producir el Compuesto 6h (purificado vía RP-HPLC: 5-50% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%). MS (ES^+) m/z 478 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para convertir el Compuesto 2e al Compuesto 2, el Compuesto 6h se convirtió al Compuesto 6 (purificado vía RP-HPLC: 5-50% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%). MS (ES^+) m/z 464 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.11 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.49
20 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 7.12-7.51 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.65 (m, 2H).

167
165



EJEMPL 7**Acido β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoi]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinpropanolco (Compuesto 7)**

5 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3l al Compuesto 3m, el Compuesto 3l se hizo reaccionar con el ácido 3-aminobenzoico Compuesto 6f para proporcionar el Compuesto 7a como un sólido blanco amorfo. MS (ES⁺) m/z 235 (M+H⁺).

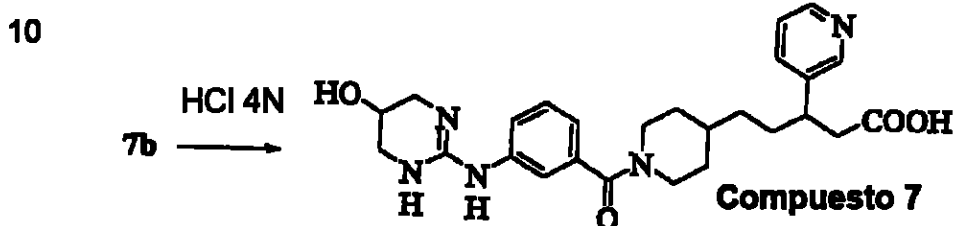
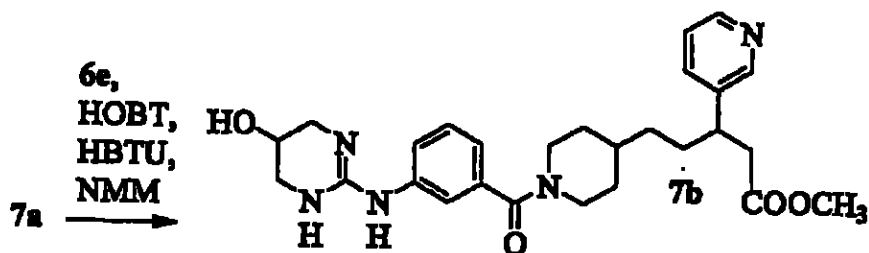
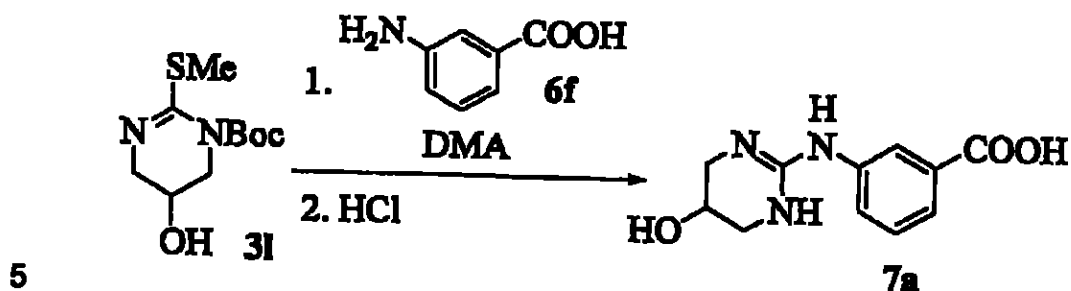
¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3.18 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 12 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.84 (m, 2H).

 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3m al Compuesto 3n, el Compuesto 7a se hizo reaccionar con el Compuesto 6e para producir el Compuesto 7b (sólido blanco; purificado mediante RP-HPLC: 2-30% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%). MS (ES⁺) m/z 494 (M+H⁺).

 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3n al Compuesto 3, el Compuesto 7b se convirtió para proporcionar el Compuesto 7 como un sólido blanco. MS (ES⁺) m/z 480 (M+H⁺).

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.03 (m, 2H), 2.22 (mf, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 7.12-8.78 (m, 8H), 9.91 (s, 1H).

169
167



15

EJEMPLO 8

Acido β-[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)]propil]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinopropanoico (Compuesto 8)

El ácido del Compuesto 8a se derivó del éster etílico correspondiente descrito en W099/31061, la síntesis del cual se describió en WO 00/72801.

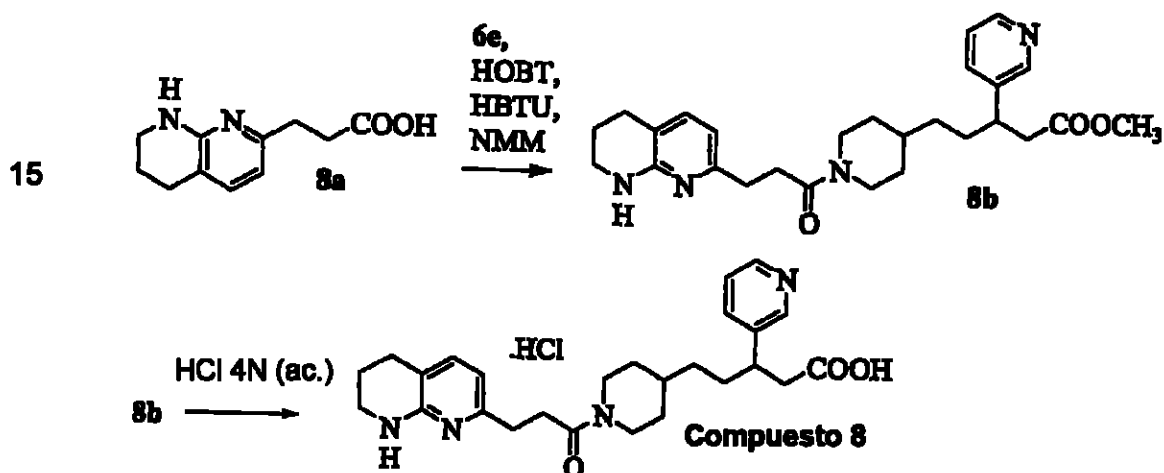
Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para convertir el Compuesto 4a al Compuesto 5c, el Compuesto 8a se hizo

170
168

reaccionar con el Compuesto 6e para proporcionar el Compuesto 8b (purificado mediante RP-HPLC: 10-90% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%). MS (ES⁺) m/z 465 (M+H⁺).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para convertir el Compuesto 5c al Compuesto 5, el Compuesto 8b se convirtió para proporcionar el Compuesto 8 como una sal de HCl. MS (ES⁺) m/z 451 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.03 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.65 (m, 2H).



20

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 8 y los reactivos apropiados y las materias primas conocidas por alguien con experiencia en la

17+
169

técnica, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse incluyendo, de manera no exclusiva:

Cpto	Nombre		MS (m/z)
20	ácido	β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinpentanoico	494
5	21	ácido 6-metoxi- β -[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinpropanoico	481

EJEMPLO 9

Acido β -[2-[1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinpropanoico (Compuesto 9)

10

Una mezcla del Compuesto 6e (0.14 g, 0.44 mmoles) en DCM (10 mL) y NMM (0.09 mL, 0.89 mmoles), se agitó durante 0.5 hora a ta, a continuación se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de 4-bromobutirilo del Compuesto 9a (0.06 mL, 0.58 mmoles) y NMM (0.09 mL, 15 0.89 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 0°C y durante la noche a ta. La mezcla de reacción se lavó con solución de NH₄Cl saturado (5 mL), agua (5 mL) y HCl 1N (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y se concentró *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 9b como un aceite viscoso. MS (ES⁺) m/z 345 (M-Br).

20

Se agregó DIEA (0.73 mL, 4.23 mmoles) a una solución agitada del Compuesto 9b (0.60 g, 1.41 mmoles) y la 2-aminopiridina del Compuesto 9c (0.39 g, 4.23 mmoles) en tolueno (10 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante RP-

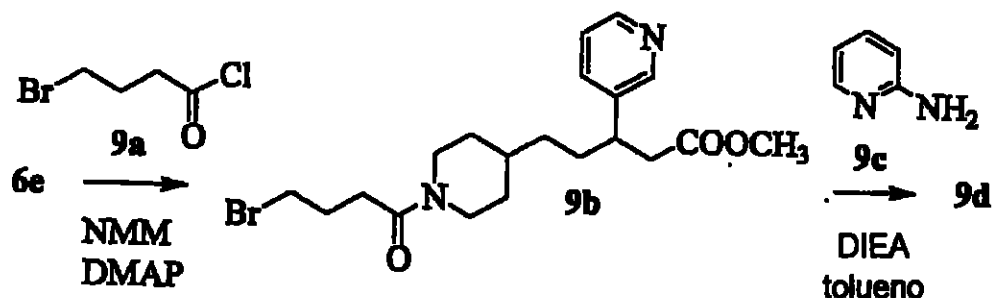
HPLC (2-30% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%), para dar el Compuesto 9d como un aceite. MS (ES⁺) m/z 439 (M+H⁺).

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 para convertir el Compuesto 6h al Compuesto 6, el Compuesto 9d se convirtió al

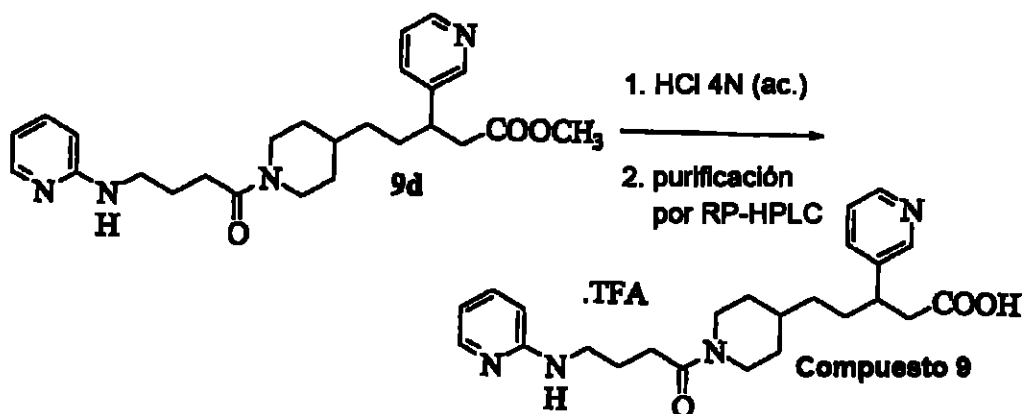
5 Compuesto 9 (purificado mediante RP-HPLC: 2-30% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%). MS (ES⁺) m/z 425 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.01 (m, 2H), 1.11 (m, 4H), 1.36 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 7.31- 8.72 (m, 8H).

10



15



20

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 9 y los reactivos apropiados y las materias primas conocidas por aquellos con experiencia en la

123
171

técnica, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse incluyendo, de manera no exclusiva:

Cpto	Nombre	MS (m/z)
22	ácido β -[2-[1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	475
5 23	ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinpentanoico	468
24	ácido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinpropanoico	440
25	ácido 6-metoxi- β -[2-[1-[1-oxo-4-(2-piridinilamino)butil]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinpropanoico	455

EJEMPLO 10

10 Acido 6-metoxi- β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinpropanoico
(Compuesto 10)

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 para
15 convertir el Compuesto 6c al Compuesto 6d, el Compuesto 10a se convirtió al
Compuesto 10b (líquido incoloro; purificado mediante cromatografía
instantánea sobre gel de sílice, 10-15% de acetato de etilo/hexano con unas
cuantas gotas de TEA). MS (ES⁺) m/z 407 (M+H⁺) como una mezcla racémica
que fue separada enantioméricamente utilizando una columna Chiralcel OJ,
20 eluyendo con hexano/etanol (75:25).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.04 (m, 4H), 1.19 (m, 2H), 1.47
(s, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 3.61 (s, 3H),

179
172

3.92 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H).

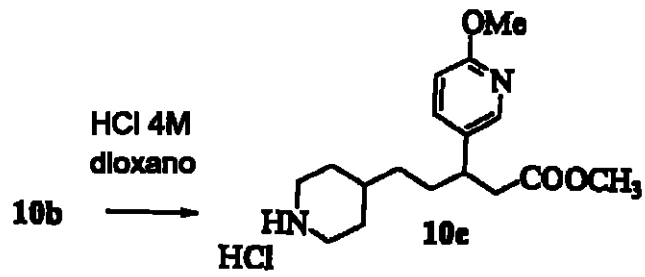
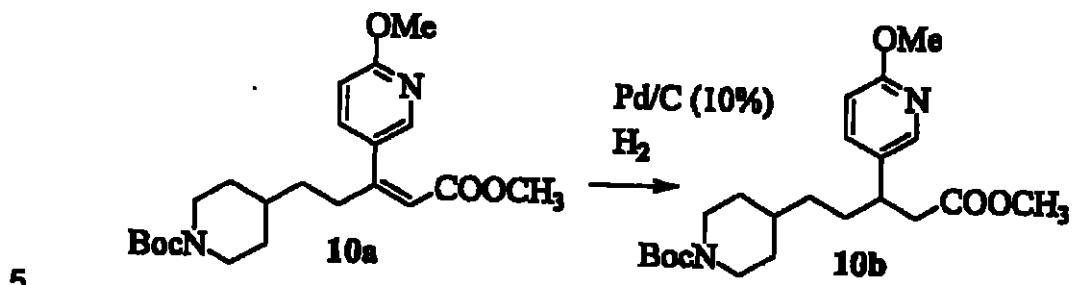
Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 para convertir el Compuesto 6d al Compuesto 6e, el Compuesto 10b se convirtió para proporcionar el Compuesto 10c como una sal de HCl. MS (ES⁺) m/z 307 (M+H⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.98 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.76 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.04 (m, 1H).

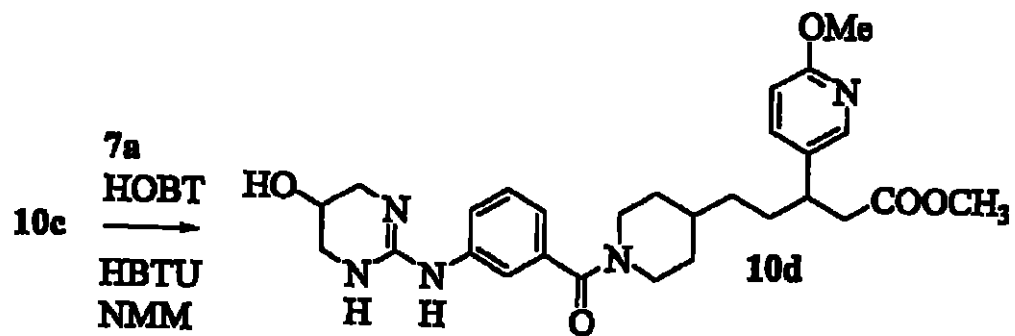
10 Análisis Calculado para C₁₇H₂₈N₂O₃·1.63 CF₃COOH·0.2 H₂O: C, 49.08; H, 5.70; N, 5.65; H₂O, 0.73. Encontrado: C, 49.10; H, 5.66; N, 5.65; H₂O, 0.93.

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para convertir el Compuesto 7a al Compuesto 7b, el Compuesto 7a se hizo reaccionar con el Compuesto 10c para producir el Compuesto 10d. Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 para convertir el Compuesto 3n al Compuesto 3, el Compuesto 10d se convirtió para producir el Compuesto 10 como una sal de HCl (purificado mediante RP-HPLC: 5-50% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%). MS (ES⁺) m/z 510 (M+H⁺).

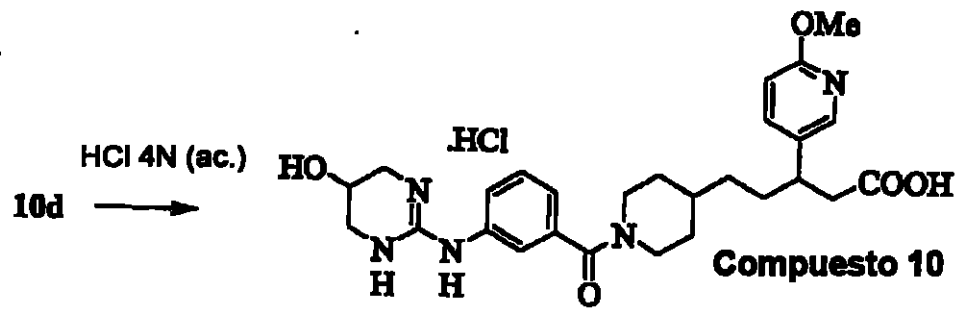
20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.99 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 1.53 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.15 (d, J = 11 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 8.03 (m, 1H).



10



15



20

EJEMPL 11

Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 8 para preparar el Compuesto 8, el Compuesto 21 se produjo y se purificó mediante
 5 RP-HPLC (5-50% de acetonitrilo/agua, TFA al 0.1%).

Se obtuvieron dos enantiómeros del Compuesto 21: ácido (β^3S)-6-metoxi- β -[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinpropanoico del Compuesto 21a (obtenido de un enantiómero que se mueve rápido del intermediario del Compuesto 21
 10 utilizando una separación quiral) y ácido (β^3S)-6-metoxi- β -[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-piperidinpropanoico del Compuesto 21b (obtenido como el otro enantiómero del intermediario del Compuesto 21), cada uno tiene una MS idéntica al Compuesto 21.

15

EJEMPLO 12

Acido β -(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico (Compuesto 11)

20 A una solución del Compuesto 12a (5 g, 20.55 mmoles) y NMM (4.96 mL, 45.11 mmoles) en THF anhidro (50 mL) a -20°C bajo nitrógeno, se le agregó cloroformiato de isobutilo (2.67 mL, 20.58 mmoles) vía una jeringa. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se agregó N,O-dimetilhidroxilamina

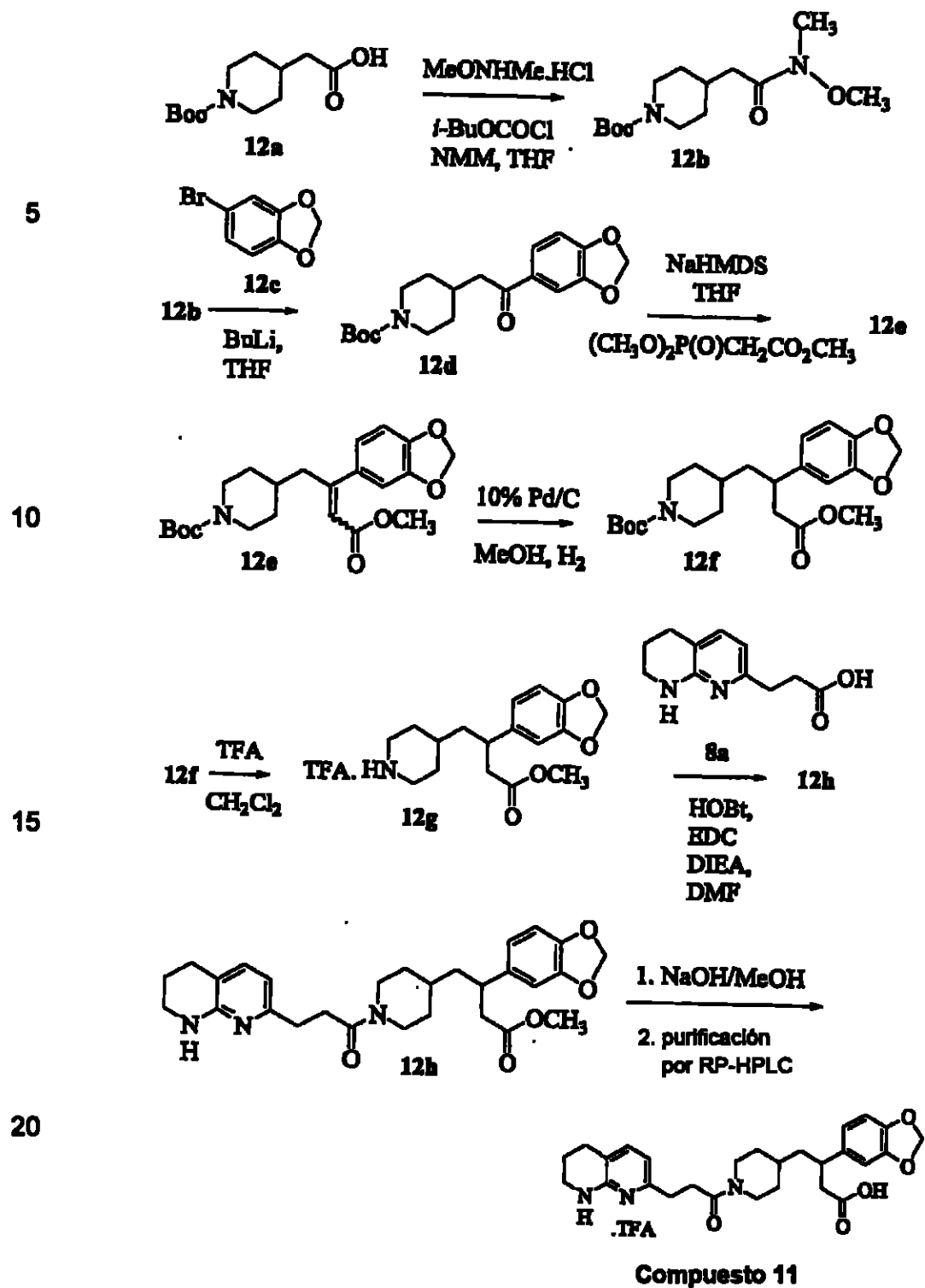
✓ 177
175

(2 g, 20.5 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó lentamente a *ta* y se agitó durante 2 d. Después de la concentración *in vacuo*, el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O y NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 12b como un aceite. El Compuesto 12b se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se agregó gota a gota butyllitio (2.5M en hexano, 4.19 mL, 10.48 mmoles) a una solución de 4-bromo-1,2-(metilendioxi)benceno del Compuesto 12c (1.26 mL, 10.48 mmoles) en THF (40 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se agregó gota a gota una solución del Compuesto 12b (2 g, 6.98 mmoles) en THF (10 mL). Después, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, el baño frío se eliminó. La mezcla se agitó 2 horas adicionales a *ta*, y se extinguió con una solución de NH₄Cl saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó vía RP-HPLC, para proporcionar el Compuesto 12d como un aceite.

Se agregó gota a gota hexametildisilazida de sodio (1.0 M en THF, 2.07 mL, 2.07 mmoles) a una solución de fosfonoacetato de trimetilo (0.33 mL, 2.07 mmoles) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y se agregó gota a gota una solución del Compuesto 12d (0.18 g, 0.52 mmoles) en THF (5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, a continuación se agitó a *ta* durante 24 horas adicionales, se enfrió, se diluyó con Et₂O (30 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó vía RP-

HPLC para dar el Compuesto 12e. Una solución del Compuesto 12e (0.5 g, 1.24 mmoles) en MeOH (20 mL) se hidrogenó a 2.8122 kg/cm² (40 psi) de H₂ en la presencia de 10% de paladio sobre carbón (0.2 g) durante 16 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celite. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 12f como un aceite. El Compuesto 12f se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Se agregó TFA (5 mL) a una solución del Compuesto 12f (0.37 g, 0.91 mmoles) en DCM (20 mL). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó vía RP-HPLC, para dar el Compuesto 12g como un aceite.

A una solución del Compuesto 8a (0.28 g, 1.15 mmoles) en DMF (40 mL), se le agregaron 1-HOBt (0.135 g, 1.0 mmol), EDC (0.192 g, 1.0 mmol) y DIEA (0.35 mL, 2 mmoles), bajo Argón a ta. La mezcla se agitó a ta durante 45 minutos. Una solución del Compuesto 12g (0.28 g, 0.067 mmoles) y DIEA (0.35 mL, 2 mmoles) en DMF (10 mL) se agregó a la mezcla que contiene el Compuesto 8a. La mezcla resultante se agitó durante la noche a ta. Se agregó agua (2 mL), seguida por DCM (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El Compuesto 12h crudo resultante se utilizó tal cual en la siguiente reacción. El Compuesto 12h crudo se disolvió en MeOH (20 mL) y se agregó NaOH 3N acuoso (6 mL). La mezcla se agitó a ta durante 5 horas, y se neutralizó con HCl 2N. Después, el solvente se evaporó, el residuo se purificó vía RP-HPLC para proporcionar el Compuesto 11. MS (ES⁺) m/z 480 (M+H⁺).



180
178

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 12 y los reactivos apropiados y las materias primas conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse incluyendo, de manera no exclusiva:

5	Cpto	Nombre	MS (m/z)
	26	ácido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinbutanoico	494
	27	ácido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(1,4,5,6-tetrahydro-5-hidroxi-2-pirimidinil)amino]benzoil]-4-piperidinbutanoico	509
	28	ácido 6-metoxi-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-piperidinpropanoico	467
	29	ácido β-[[1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico	501
10	30	ácido β-(3-fluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	454
	31	ácido β-(3-fluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinbutanoico	468
	32	ácido β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-3-quinolinpropanoico	487
	33	ácido β-(4-fluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	454
	34	ácido β-(4-fluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinbutanoico	468
15	35	ácido 2-metil-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]metil]-5-pirimidinpropanoico	452
	36	ácido β-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	478
	37	ácido β-(3,5-difluorofenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	472
	38	ácido β-(3,5-difluorofenil)-1-[1-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil]-4-piperidinbutanoico	486
	39	ácido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-β-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinbutanoico	504
20	40	ácido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-β-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-piperidinbutanoico	520
	41	ácido β-(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	530
	42	ácido β-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	484

187
179

Cpto	Nombre	MS (m/z)
43	ácido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-β-(4-fenoxifenil)-4-piperidinbutanoico	528
44	ácido β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidini]metil]-4-isoquinolinpropanoico	487
45	ácido β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidini]metil]-3-piperidinpropanoico	437
5 46	ácido β-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	478
47	ácido 2,4-dimetoxi-β-[[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidini]metil]-5-pirimidinpropanoico	498
48	ácido 2-metoxi-β-[[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidini]metil]-5-pirimidinpropanoico	468

10

EJEMPLO 13

Acido β-[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)amino]benzol]-4-piperidini]etil]-3-quinolinpropanoico (Compuesto 12)

Una suspensión de hidruro de litio y aluminio (3.11 g, 0.082 moles) en Et₂O (250 mL), se enfrió a -55°C bajo Argón. Una solución del Compuesto 3b (18.5 g, 0.068 moles) en Et₂O (75 mL) se agregó gota a gota durante un periodo de 15 minutos, de manera que la temperatura no excedió -50°C. EL baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se calentó hasta 5°C, se enfrió nuevamente a -35°C y se agregó celite (50 g). La mezcla se extinguió lentamente con una solución de bisulfato (15.30 g en 43 mL de H₂O), mientras la temperatura se mantuvo a -30°C. La mezcla resultante se calentó a 0°C, se filtró sobre celite y el residuo sólido en el filtro se lavó con EtOAc (750 mL) y H₂O (500 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con

HCl 0.5N (100 mL), NaHCO₃ saturado (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante destilación de Kugelrohr (120-140°C a 1.5-2 mm de Hg),
5 para proporcionar el Compuesto 13a como un aceite incoloro.

Una mezcla de 3-bromoquinolina (10.40 g, 0.05 moles), trimetilsililacetileno (8.48 mL, 0.06 moles), yoduro de cobre (0.5 g) y trans-diclorobis(trifenilfosfin)paladio (1 g) y TEA (15 mL), se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 1 hora. Se agregó H₂O (150 mL), seguido por Et₂O (300
10 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (eluyente: 100% de DCM), para proporcionar la 3-(trimetilsililetinil)quinolina como un aceite marrón. La 3-
15 (trimetilsililetinil)quinolina se disolvió en MeOH anhidro (100 mL), y se agregó K₂CO₃ (0.69 g, 5 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se agregó DCM (250 mL). La mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar el Compuesto 13b como un sólido blanco mate.

20 Se agregó gota a gota butilitio (2.5M en hexano, 9.44 mL, 23.6 mmoles) a una solución del Compuesto 13b (3.62 g, 23.6 mmoles) en THF (150 mL) bajo argón, de manera que la temperatura no exceda -60°C, a continuación se enfrió la mezcla a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante

15 minutos y se agregó gota a gota una solución del Compuesto 13a en THF (40 mL), mientras se mantenía la temperatura entre -60 y -70°C. Después de agitar a -70°C durante 30 minutos, la mezcla se calentó a 0°C durante un periodo de 20 minutos y se agregó H₂O (1 mL). La mezcla resultante se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gradiente de elución: DCM/MeOH: 100:0 a 95:5), para proporcionar el Compuesto 13c como un aceite. Una mezcla del Compuesto 13c (6.05 g) en piridina (100 mL), se hidrogenó en la presencia de catalizador de Lindlar (1 g) a 0.0703 kg/cm² (1 psi) de hidrógeno durante 7 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celite, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gradiente de elución: hexano/EtOAc: 9:1 a 1:1), para proporcionar el Compuesto 13d como un sólido.

Una solución del 3-cloro-3-oxopropionato de metilo (1.24 mL, 11.53 mmoles) en DCM (20 mL), se agregó gota a gota durante un periodo de 30 minutos a una solución del Compuesto 13d (4.25 g, 11.53 mmoles) y TEA (1.81 mL, 13 mmoles) en DCM (80 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó durante la noche a ta. Se agregaron una solución acuosa de NH₄Cl (50 mL) y DCM (150 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gradiente de elución: hexano/EtOAc: 4:1 a 1:1), para proporcionar el Compuesto 13e como un aceite.

Una solución del Compuesto 13e (4.45 g, 9.5 mmoles) en THF (20 mL) se agregó gota a gota a un matraz que contenía hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.57 g, 14.25 mmoles, lavado triple con hexano (3 x 25 mL)) a 60°C bajo argón. La mezcla se calentó a 60°C durante 15 minutos.

5 Se agregó clorotrimetilsilano (2.41 g, 19 mmoles) vía una jeringa, y la mezcla se calentó durante 4 horas a 60°C. Se agregó H₂O (0.5 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se evaporó, se agregó DCM (250 mL), y la mezcla se secó (Na₂SO₄). Después de la filtración y evaporación, el residuo se calentó a 130°C durante 2 horas bajo vacío. La

10 purificación mediante cromatografía en columna instantánea (eluyente: 1% de MeOH en DCM), dio el Compuesto 13f como un aceite amarillo.

Una solución del Compuesto 13f (0.375 g, 0.88 mmoles) en MeOH (50 mL) se hidrogenó en la presencia de 10% de paladio sobre carbón (120 mg) a 0.0703 kg/cm² (1 psi) de hidrógeno durante 2 horas. El

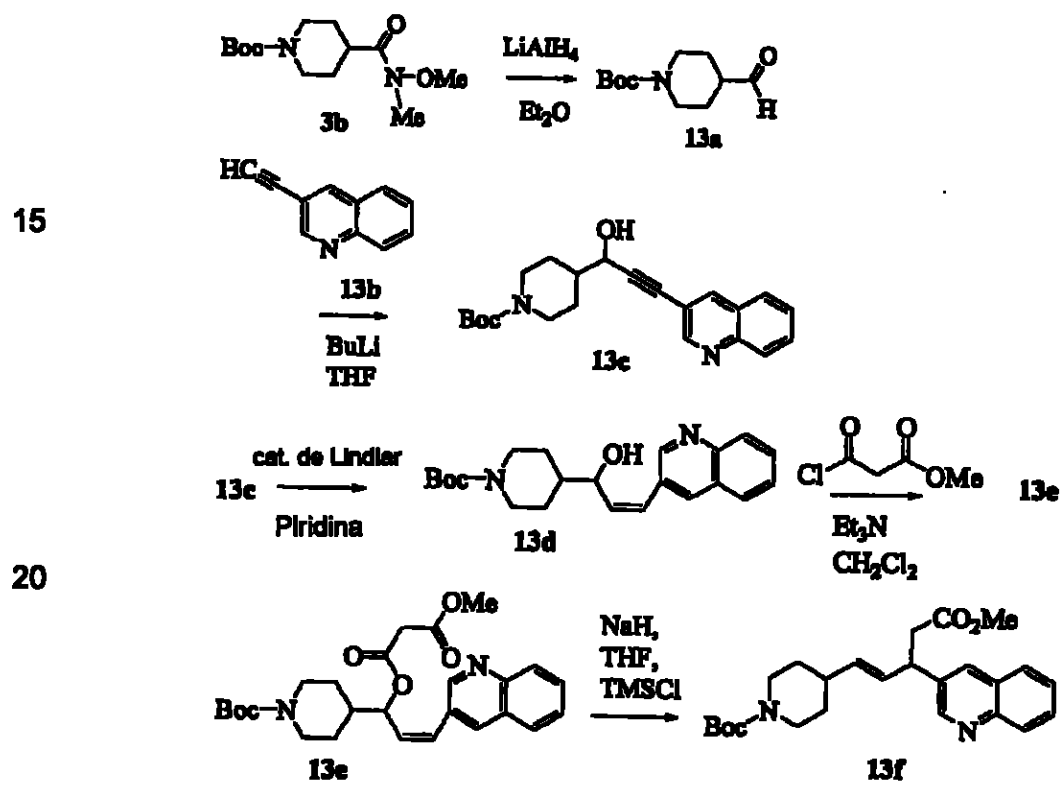
15 catalizador se eliminó mediante filtración sobre celite y el solvente se evaporó para proporcionar el Compuesto 13g crudo, el cual se utilizó tal cual en la siguiente reacción. Se agregó TFA (10 mL) a una solución del Compuesto 13g (0.35 g, 0.82 mmoles) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a ta durante 1 hora, y se concentró bajo vacío para proporcionar el Compuesto 13h crudo,

20 el cual se utilizó tal cual en la siguiente reacción.

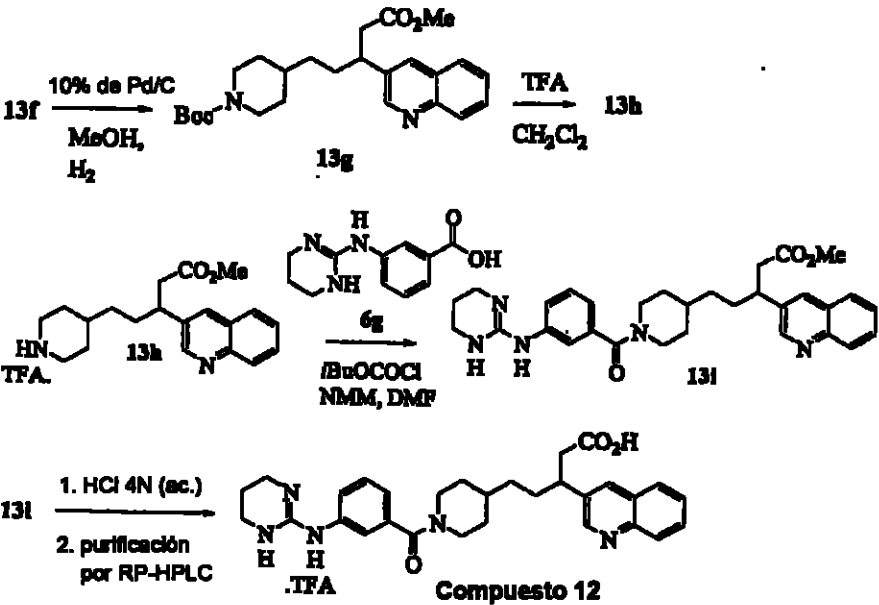
Se agregó cloroformiato de isobutilo (0.118 mL, 0.90 mmoles) a una solución del Compuesto 6g (230 mg, 0.90 mmoles) y NMM (0.385 mL, 3.5 mmoles) en DMF (8 mL) bajo argón a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante

5 minutos, y se agregó gota a gota una solución del Compuesto 13h (0.455 g, 0.82 mmoles) en DMF (7 mL). Después de que se terminó la adición, el baño de enfriamiento se eliminó. La mezcla se agitó a ta durante la noche. Se agregó H₂O (0.5 mL) y la mezcla se concentró bajo alto vacío a 80°C. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el Compuesto 13i como un polvo blanco.

Se agregó una NaOH 1N acuoso (10 mL) a una solución del Compuesto 13i (0.15 g, 0.2 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a ta y se neutralizó con HCl 1N (10 mL). La purificación mediante RP-HPLC proporcionó el Compuesto 12 como un polvo blanco después de la liofilización. MS (ES⁺) m/z 514 (M+H⁺).



5



10

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 13 y los reactivos apropiados y las materias primas conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse incluyendo, de manera no exclusiva:

15

20

Cpto	Nombre	MS (m/z)
49	ácido β-[2-[1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-piridinil)amino]benzoi]]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	530
50	ácido β-[2-[1-[3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2-piridinil)amino]benzoi]]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	513
51	ácido β-[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	501
52	ácido β-[2-[1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinil]etil]-3-quinolinpropanoico	507
53	ácido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2-piridinil)amino]benzoi]]-4-piperidinpentanoico	506
54	ácido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[3-[(1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-piridinil)amino]benzoi]]-4-piperidinpentanoico	523
55	ácido β-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetil]-4-piperidinpentanoico	480

EJEMPLO 14**Acido 1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-Il)propil]-β-fenil-4-piperidinbutanoico (Compuesto 13)**

- 5 Se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (41.25 g, 189 mmoles) en una porción a una solución de 4-(2-hidroxietil)piperidina del Compuesto 14a (24.42 g, 189 mmoles) en DMF (200 mL) a 0°C. Después de 1 hora, el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 20 horas a ta. La mezcla de reacción se trató con Et₂O (200 mL) y H₂O (500 mL).
- 10 La capa orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl saturado (200 mL) y salmuera (200 mL), y se secó MgSO₄). Después de la filtración y la evaporación, el Compuesto 14b se obtuvo como un aceite transparente y se utilizó tal cual sin purificación adicional.

- Una solución de DMSO (14 g, 179 mmoles) en DCM (80 mL), se
- 15 agregó gota a gota durante un periodo de 1.5 horas a una solución 2M de cloruro de oxalilo (62.8 mL, 125.6 mmoles) en DCM seco (200 mL) a -78°C, de manera que la temperatura no exceda -60°C. Una solución del Compuesto 14a en DCM (30 mL), se agregó gota a gota a -78°C durante un periodo de 50 minutos. Después de agitar 30 minutos a -78°C, el baño de enfriamiento se
- 20 eliminó y la temperatura de la mezcla de reacción se dejó elevar a -30°C durante un periodo de 30 minutos. Se agregó TEA (25.41 g, 251 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a ta. El precipitado sólido que se había formado se eliminó mediante filtración y el filtrado se lavó con

HCl 0.3N (2 x 100 mL) y salmuera (200 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se purificó vía cromatografía en columna instantánea (gradiente de elución: hexano/EtOAc 100/0 a 70/30) para proporcionar el Compuesto 14c.

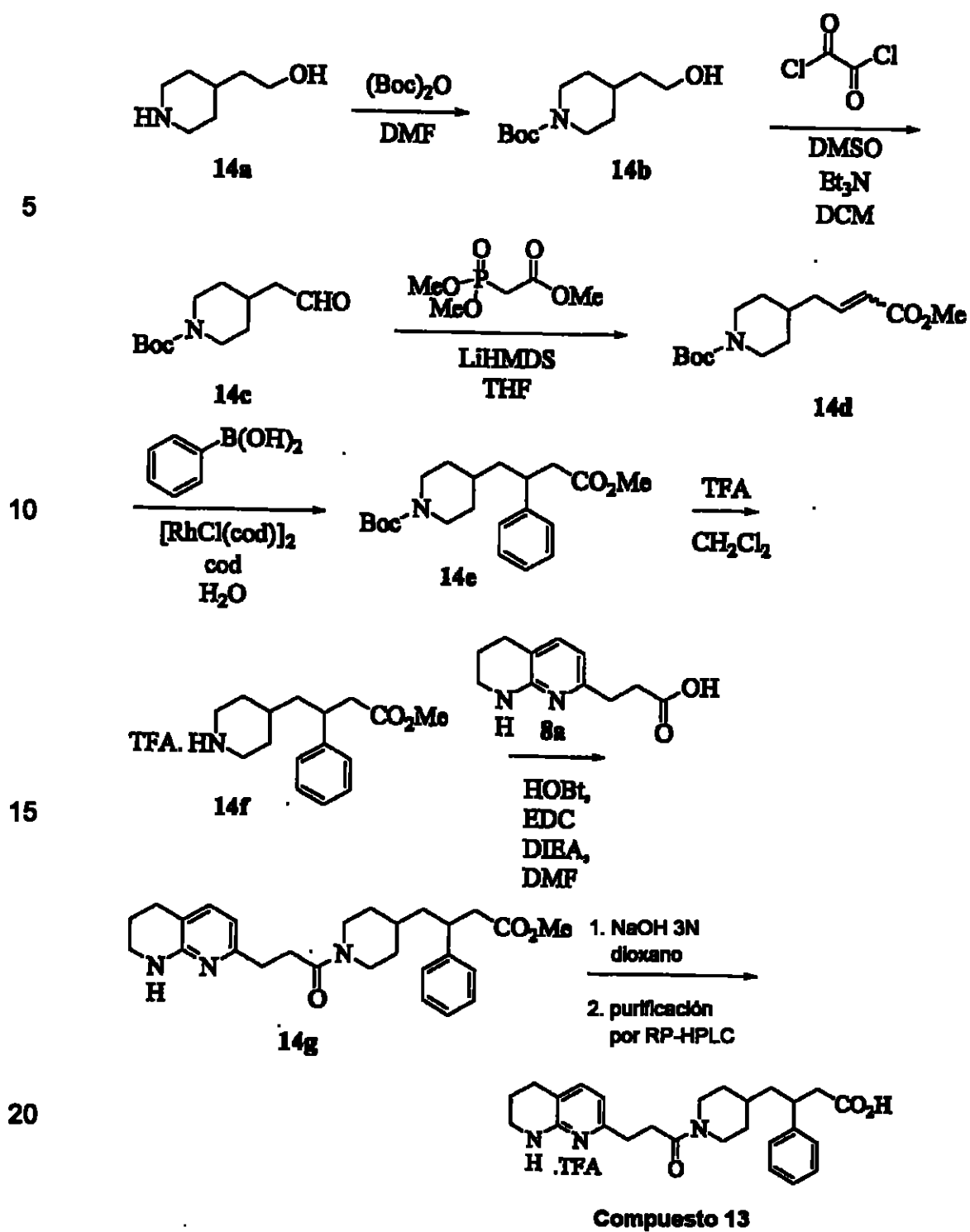
- 5 Se agregó una solución 1M de LiHMDS (73 mL, 73 mmoles) vía una jeringa a una solución de fosfonoacetato de trimetilo (13.29 g, 73 mmoles) en THF (200 mL) a -78°C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 20 minutos a -78°C , y una solución del Compuesto 14c (8.3 g, 36.5 mmoles) en THF (50 mL) se agregó durante un periodo de 30
- 10 minutos. Después de agitar durante 15 minutos a -78°C , el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó una solución de NH_4Cl saturado (40 mL). Se agregó Et_2O (200 mL), la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (140 mL) y se secó (Na_2SO_4).
- 15 Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó vía cromatografía en columna instantánea (gradiente de elución: hexano/EtOAc: 100/0 a 85/15), proporcionando una mezcla de los isómeros E- y Z- del Compuesto 14d.

- Se combinaron el Compuesto 14d, ácido fenil borónico (1.55 g, 12.32 mmoles), $[\text{RhCl}(\text{Cod})]_2$ (0.0 g, 0.227 mmoles) y Cod (0.557 g, 5.15 mmoles) en H_2O (15 mL, y se calentó a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó nuevamente ácido fenilborónico (1.0 g, 8.2 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante otras 6 horas.
- 20

La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se agregó Et₂O (100 mL) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con Et₂O (2 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó vía cromatografía en columna instantánea, proporcionando el Compuesto 14e.

Se agregó TFA (6 mL) a una solución del Compuesto 14e (1.48 g, 4.09 mmoles) en DCM (14 mL). La mezcla se agitó a ta durante 20 minutos, se concentró bajo vacío y se purificó vía RP-HPLC, para proporcionar el Compuesto 14f como una sal de trifluoroacetato.

Se agregaron HOBt (0.333 g, 2.46 mmoles), EDC (0.47 g, 2.46 mmoles) y NMM (0.68 g, 5.28 mmoles) a una solución del Compuesto 8a (0.64 g, 2.64 mmoles) en DMF (30 mL) bajo argón. La mezcla se agitó a ta durante 1 hora, a continuación se agregó una solución del Compuesto 14f (0.66 g, 1.76 mmoles) y NMM (0.68 g, 5.28 mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a ta. Se agregó agua (2 mL), seguido por DCM (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El Compuesto 14g crudo resultante se utilizó tal cual en la siguiente reacción. A una solución del Compuesto 14g en dioxano (2 mL) y H₂O (1 mL), se le agregó NaOH (0.78 g, 19.5 mmoles). La mezcla se agitó a ta durante 5 horas y se neutralizó con HCl 2N. Después, el solvente se evaporó, el residuo se purificó mediante RP-HPLC para dar el Compuesto 13 después de la liofilización.

1910
188

191
189

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 14 y los reactivos apropiados y las materias primas conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, otros compuestos de la presente invención pueden prepararse incluyendo, de manera no exclusiva:

5

Cpto	Nombre	MS (m/z)
56	ácido β -(2-naftalenil)-1-[1-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]-4-piperidinbutanoico	486

Ejemplos de los Experimentos Biológicos

Como se demostró por los estudios biológicos descritos a continuación, como se muestra en el Cuadro I, los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la integrina $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$, útiles para tratar un trastorno mediado por una integrina.

10

EJEMPLO 1

15 Ensayo de Unión de $\alpha\beta3$ In Vitro en Fase Sólida Purificada

Los métodos de ensayo de la unión de la vitronectina/ $\alpha\beta3$ se derivaron de Meththa et al. (*Biochem J.*, 1998,.330, 861). La $\alpha\beta3$ humana (Chemicon International Inc., Temecula, CA), a una concentración de 1 $\mu\text{g/ml}$ se disolvió en amortiguador Tris (Tris 20 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM, MnCl_2 1mM, NaCl 150 mM), se inmovilizó en placas de 96 pozos Immulon (Dynex Technologies, Chantilly, VA) durante la noche a 4°C. Las placas se lavaron y trataron con amortiguador de bloqueo (3 % de BSA en amortiguador

20

Tris) durante 2 horas a 37°C. Las placas se enjuagaron a continuación 2 veces con amortiguador del ensayo que comprende el amortiguador Tris. Los compuestos sintetizados se agregaron a los pozos por duplicado inmediatamente antes de la adición de vitronectina 2 nM (Sigma, St. Louis, MO). Después de una incubación de 3 horas a 37°C, las placas se lavaron 5 veces en amortiguador del ensayo. Se agregó un anticuerpo policlonal de conejo IgG de vitronectina anti-humano (Calbiochem, San Diego, CA) (1:2000) y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se utilizaron los reactivos del equipo de peroxidasa VectaStain ABC (Vector Laboratories, Burlingame, CA) que emplean una IgG anti-conejo marcada con biotina, para la detección del anticuerpo unido. Las placas se leyeron a 490 nm en un lector de microplacas de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). El Cuadro 1 muestra los resultados del ensayo de unión de $\alpha v \beta 3$ in vitro en fase sólida purificada para los compuestos representativos de la presente invención.

EJEMPLO 2

Ensayo de Unión de GP IIb/IIIa In Vitro en Fase Sólida Purificada

Una placa de microtitulación de 96 pozos de Immulon-2 (Dynatech-Immulon) se recubrió con 50 μ L/pozo de GP IIb/IIIa purificada por afinidad con RGD (intervalo efectivo 0.5-10 μ g/mL) en HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 1 mM a pH 7.4. La placa se cubrió y se incubó durante la

noche a 4°C. La solución de GP IIb/IIIa se desechó y se agregaron 150 µL de 5% de BSA y se incubó a ta durante 1-3 horas. La placa se lavó de manera extensa con amortiguador Tyrodes modificado. Se agregó fibrinógeno biotilizado (25 µL/pozo) a 2 x concentración final a los pozos que contienen los

5 compuestos de prueba (25 µL/pozo). La placa se cubrió y se incubó a ta durante 2-4 horas. Veinte minutos antes de la terminación de la incubación, se agregó una gota del Reactivo A (equipo de Peroxidasa de Rábano Picante de VectaStain ABC, Vector Laboratories, Inc.) y una gota del Reactivo B, con mezclado, a 5 mL de una mezcla de amortiguador Tyrodes modificado y se

10 dejó reposar. La solución del ligando se desechó y la placa se lavó (5 x 200 µL/pozo) con amortiguador Tyrodes modificado. Se agregó el reactivo de HRP-Biotina-Avidina de Vecta Stain (50 µL/pozo, como se prepare anteriormente) y se incubó a ta durante 15 minutos. La solución Vecta Stain se desechó y los pozos se lavaron (5 x 200 µL/pozo) con amortiguador

15 Tyrodes modificado. Se agregó el amortiguador de desarrollo (10 mL de amortiguador de citrate/Fosfato 50 mM @ pH 5.3, 6 mg de o-fenilendiamina, 6 µL de H₂O₂ al 30%; 50 µL/pozo) y se incubó a ta durante 3-5 minutos y a continuación se agregó H₂SO₄ 2 N (50 µL/pozo). La absorbancia se leyó a 490 nM. El Cuadro 1 muestra los resultados del ensayo de unión de GP

20 IIb/IIIa in-vitro en fase sólida purificada para los compuestos representativos de la presente invención.

194
192

EJEMPLO 3

Ensayo de Unión de αvβ5 In Vitro en Fase Sólida Purificada

El método del ensayo de unión de vitronectina/αvβ5 se realizó de la misma manera que el ensayo de unión de la vitronectina/αvβ3 del Ejemplo 2, con la diferencia de que 1 μg/mL de αvβ5 humana purificada (Chemicon International, Inc.) se inmovilizó en placas de 96 pozos de Immulon (Dynex Technologies) en lugar de la αvβ5. Todos los otros aspectos del ensayo, incluyendo amortiguadores, los reactivos y los tiempos de incubación permanecieron sin cambio.

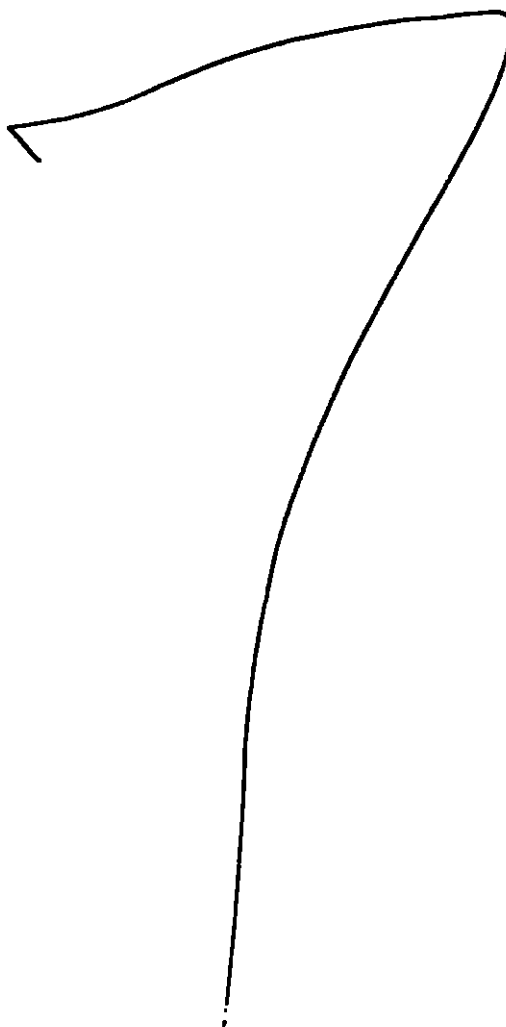
CUADRO 1

	Cpto	αvβ3 CI ₅₀ (uM)	αvβ5 CI ₅₀ (uM)	αIIb/β3 CI ₅₀ (uM)
15	1	0.0560	>5	4.33
	2	5.4000	ND	4.78
	3	0.0036	2.5	0.21
	4	0.0005	0.0355	0.87
	5	0.0037	0.2607	14.84
	6	0.0076	0.54	1.62
	7	0.0082	0.0395	1.67
	8	0.0179	0.253	1.36
	9	>1	ND	8.51
	10	0.0024	0.0335	1.67
20	11	0.0011	0.0023	2.52
	12	0.0042	0.078	0.14
	13	0.0032	0.036	ND
	14	0.0361	0.108	5.04
	15	0.0008	0.0207	3.49
	16	0.2810	0.775	25.38
	17	0.0008	0.0313	6.60
	18	>5	>5	>50

	Cpto	$\alpha_v\beta_3$ Cl ₅₀ (uM)	$\alpha_v\beta_5$ Cl ₅₀ (uM)	$\alpha IIb/\beta_3$ Cl ₅₀ (uM)
	19	0.0028	0.0148	23.46
	20	0.1417	0.995	1.80
	21	0.0280	0.78	1.80
	22	0.0046	0.195	0.43
5	23	0.2980	2.010	4.93
	24	0.3070	0.389	19.30
	25	0.0456	0.773	8.67
	26	0.0277	0.5	5.92
	27	0.0480	0.81	1.62
	28	0.0007	0.0027	6.10
	29	0.0022	0.119	1.74
	30	0.0010	0.0028	14.39
	31	0.0330	0.3	21.57
	32	0.0008	0.0022	1.055
10	33	0.0013	0.0226	>50
	34	0.1476	1.041	>50
	35	0.0007	0.0007	0.965
	36	0.0008	0.0007	3.11
	37	0.0158	0.0897	>50
	38	0.4840	2.11	>50
	39	0.0066	0.0287	>50
	40	0.0052	0.308	33.85
	41	0.0018	0.8725	19.3
	42	0.0009	0.0203	5
15	43	0.0079	0.2225	44.62
	44	0.0022	0.002	6.54
	45	0.0008	0.0017	9.46
	46	0.0035	0.0659	ND
	47	0.0019	0.0032	ND
	48	0.0013	0.0043	ND
	49	0.0018	0.0895	0.16
	50	0.0156	0.676	0.19
	51	0.0030	0.169	0.48
	52	0.0064	>50	0.57
20	53	0.0298	0.1375	0.94
	54	0.0017	0.0347	0.24
	55	0.0950	0.737	15.59
	56	0.0014	0.0245	39.12

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales, puesto que caen dentro

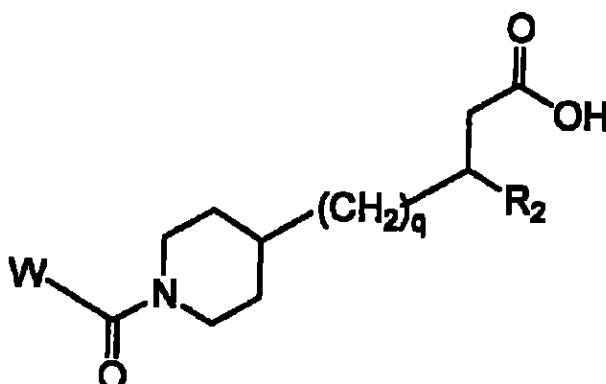
5 del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.



NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de Fórmula (I):

10



Fórmula (I)

en donde W es -alquilo de C₀₋₃(R₁), -alquilo de C₁₋₃(R_{1a}), -alquil de C₀₋₃-arilo(R₁, R₈), -alquil de C₀₋₃-heterociclilo(R₁, R₈), -alcoxi de C₀₋₃(R₁), -alcoxi de C₀₋₃-arilo(R₁, R₈), -alcoxi de C₀₋₃-heterociclilo(R₁, R₈), R₁ es hidrógeno, -N(R₄)₂, -N(R₄)(R₅), -N(R₄)(R₈), -heterociclilo(R₈) o -heteroarilo(R₈); R_{1a} es -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₈), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₈alquilo(R₇) o -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂; R₄ se selecciona de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₈(R₇); R₅ es -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-heterociclilo(R₈), -C(=O)-arilo(R₈), -C(=O)-heteroarilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-cicloalquilo(R₈), -C(=O)-N(R₄)-arilo(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-cicloalquilo(R₈), -CO₂-arilo(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-

15

20

R_4)- $N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-8}(R_7)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-CO_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-8}(R_7)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-8}(R_7)$, $-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -cicloalquilo(R_8) o $-SO_2$ -arilo(R_8); R_8 es -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8); R_7 es uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno,

10 -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-N$ (alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}), $-C(=O)$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-CO_2$ -arilo(R_{10}), $-C(=NH)-NH_2$, $-SH$ - S -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-S$ -alquil de C_{1-8} - S -alquilo de $C_{1-8a}(R_9)$, $-S$ -alquil de C_{1-8} -alcoxi de $C_{1-8}(R_9)$, $-S$ -alquil de C_{1-8} - NH -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-SO_2-N$ (alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$, $-SO_2$ -alquilo(R_{10}), ciano, (halo)₁₋₃, hidroxí, nitro, oxo, -cicloalquilo(R_{10}), -heterociclilo(R_{10}), -arilo(R_{10}) o -heteroarilo(R_{10}); R_8 es uno a

20 cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-8}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-8}(R_9))_2$, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}), $-C(=O)$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -

heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -cicloalquilo(R₁₀) o -arilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y en donde R₉ es de uno a cuatro

5 sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈(R₉), -alcoxi de C₁₋₈(R₉), -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-

10 alquilo C₁₋₈(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₈(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), -SH, -S-alquilo C₁₋₈(R₉), -S-alquil de C₁₋₈-S-alquilo de C₁₋₈(R₉), -S-alquil de C₁₋₈-alcoxi C₁₋₈(R₉), -S-alquil de C₁₋₈-NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈(R₉), -N(alquilo de C₁₋₈(R₉))₂, ciano, halo, hidroxí, nitro, oxo,

15 -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) o -heteroarilo(R₁₀) cuando está unido a un átomo de carbono; R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₈, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₈, -N(alquilo de C₁₋₈)₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-N(alquilo de C₁₋₈)₂, ciano,

20 (halo)₁₋₃, hidroxí, nitro u oxo; R₁₀ es uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₈, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₈, -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₈)₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₈, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-

alquilo de C_{1-8} o $-SO_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_{10} es uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C_{1-8} , -alcoxi C_{1-8} , $-C(=O)H$, $-C(=O)\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-C(=O)-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2\text{-alquilo de } C_{1-4}$, $-SO_2\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-SO_2-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, $-NH_2$, $-NH\text{-alquilo de } C_{1-8}$, $-N(\text{alquilo de } C_{1-8})_2$, ciano, halo, hidroxilo, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono; R_2 es hidrógeno, -alquilo de $C_{1-8}(R_7)$, -alquenilo de $C_{2-8}(R_7)$, -alquinilo de $C_{2-8}(R_7)$, -cicloalquilo(R_8), heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8); y, q es 0, 1, 2 ó 3; y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y enantiómeros del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es -alquilo de $C_{0-3}(R_1)$ o -alquil de $C_{0-3}\text{-arilo}(R_1, R_8)$.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es -alquilo de $C_{0-3}(R_1)$ o -alquil de $C_{0-3}\text{-fenilo}(R_1, R_8)$.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es $-N(R_4)(R_8)$, -heterociclilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es $-N(R_4)(R_8)$, -dihidro-1H-pirrol[2,3-

b]piridinilo(R_8), tetrahidropirimidinilo(R_8), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R_8), -tetrahidro-1H-acepino[2,3-b]piridinilo(R_8) o -piridinilo(R_8).

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es $-N(R_4)(R_8)$, -tetrahidropirimidinilo(R_8) o
5 -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R_8).

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{1a} es $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$,
10 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$ o $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno o -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 es $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_8), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_8), $-C(=O)$ -arilo(R_8), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_8), $-C(=O)-N(R_4)$ -cicloalquilo(R_8), $-C(=O)-N(R_4)$ -arilo(R_8), $-CO_2-R_4$,
15 $-CO_2$ -cicloalquilo(R_8), $-CO_2$ -arilo(R_8), $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$,
20 $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_8)$,
 $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-C(=O)-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-$

202
200

$C(=O)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-CO_2-R_4$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, $-SO_2-N(R_4)_2$, $-SO_2$ -cicloalquilo(R_8) o $-SO_2$ -arilo(R_8).

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R_5 es $-C(=O)-R_4$, $-C(=O)-N(R_4)_2$, $-CO_2-R_4$, $-C(R_4)(=N-R_4)$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-N(R_4)-C(R_4)(=N-R_4)$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)_2$, $-N(R_4)-C(=N-R_4)-N(R_4)(R_6)$, $-SO_2$ -alquilo $C_{1-4}(R_7)$ o $-SO_2-N(R_4)_2$.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque R_6 es -heterociclilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_6 es -dihidroimidazolilo(R_8),
-tetrahidropiridinilo(R_8), -tetrahidropirimidinilo(R_8) o -piridinilo(R_8).

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque R_7 es de uno a dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-C(=O)-NH$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -cicloalquilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heterociclilo(R_{10}),
20 $-C(=O)$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)$ -heteroarilo(R_{10}), $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-CO_2$ -arilo(R_{10}), $-C(=NH)-NH_2$, $-SH$, $-S$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquil de C_{1-4} - S -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquil de C_{1-4} -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquil de C_{1-4} - NH -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alcoxi de

203
201

C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-arilo(R₁₀), ciano, (halo)₁₋₃, hidroxilo, nitro, oxo, -cicloalquilo(R₁₀), -heterociclilo(R₁₀), -arilo(R₁₀) o -heteroarilo(R₁₀).

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₇ es de uno a dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, (halo)₁₋₃, hidroxilo u oxo.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₇ es hidrógeno.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -CO₂-arilo(R₁₀), -C(=NH)NH₂, -SO₂-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -SO₂-N(alquilo de C₁₋₄(R₉))₂, -SO₂-alquilo(R₁₀), -cicloalquilo(R₁₀) o -arilo(R₁₀), cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo C₁₋₄(R₉), -alcoxi de C₁₋₄(R₉), -O-cicloalquilo(R₁₀), -O-arilo(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C₁₋₄(R₉), -C(=O)-N(alquilo de C₁₋₄-R₁₁)₂, -C(=O)-NH-arilo(R₁₀), -C(=O)-cicloalquilo(R₁₀), -C(=O)-heterociclilo(R₁₀), -C(=O)-arilo(R₁₀), -C(=O)-heteroarilo(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-

204
202

alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-CO_2$ -arilo(R_{10}), $-C(=NH)-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$,
 $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-SO_2$ -
arilo(R_{10}), $-SH$, $-S$ -alquilo $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquil de C_{1-4} - S -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -
alquil de C_{1-4} -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, $-S$ -alquil de C_{1-4} - NH -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-NH_2$,
5 $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, ciano, halo, hidroxilo, nitro, oxo,
 $-cicloalquilo(R_{10})$, $-heterociclilo(R_{10})$, $-arilo(R_{10})$ o $-heteroarilo(R_{10})$, cuando está
unido a un átomo de carbono.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque R_8 es de uno a cuatro sustituyentes
10 seleccionados de manera independiente de hidrógeno, $-alquilo$ de $C_{1-4}(R_9)$,
 $-C(=O)H$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de
 $C_{1-4}(R_9))_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ o $-SO_2-NH_2$ cuando está unido a un
átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es de uno a cuatro sustituyentes
seleccionados de manera independiente de hidrógeno, $-alquilo$ de $C_{1-4}(R_9)$,
15 $-alcoxi$ de $C_{1-4}(R_9)$, $-O$ -arilo(R_{10}), $-C(=O)H$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de
 $C_{1-4}(R_9)$, $-C(=O)-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-SO_2$ -
 NH_2 , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, $-N$ (alquilo de $C_{1-4}(R_9))_2$, ciano, halo,
hidroxilo, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque R_8 es de uno a cuatro sustituyentes
seleccionados de manera independiente de hidrógeno o $-alquilo$ de $C_{1-4}(R_9)$,
cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es de uno a
cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno,

-alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}), $-NH_2$, -NH-alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -N(alquilo de $C_{1-4}(R_9)$)₂, halo, hidroxí u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R_8 es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_8 es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_9)$, -alcoxi de $C_{1-4}(R_9)$, -O-arilo(R_{10}) o hidroxí cuando está
10 unido a un átomo de carbono.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_8 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, $-C(=O)H$; $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-C(=O)-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo
15 de C_{1-4} , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-SO_2-N$ (alquilo de C_{1-4})₂, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxí, nitro u oxo.

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_8 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)$ -alcoxi de C_{1-4} ,
20 (halo)₁₋₃, hidroxí u oxo.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_8 es hidrógeno, -alcoxi de C_{1-4} , $-NH_2$, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, (halo)₁₋₃ o hidroxí.

206
204

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_{10} es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo de C_{1-4} ,
5 -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-NH₂, SO₂-NH-alquilo de C_{1-4} o -SO₂-N(alquilo de C_{1-4})₂ cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R_{10} es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-
10 NH-alquilo de C_{1-4} , -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo de C_{1-4} , -SO₂-N(alquilo de C_{1-4})₂, -NH₂, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, ciano, halo, hidroxilo, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque $(R_{10})_{1-4}$ es hidrógeno, -alquilo de C_{1-4} , -alcoxi de C_{1-4} , -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -CO₂-alquilo de C_{1-4} , -NH₂, -NH-alquilo de C_{1-4} , -N(alquilo de C_{1-4})₂, halo, hidroxilo, nitro u oxo cuando está unido a un átomo de carbono.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque R_{10} es hidrógeno.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es hidrógeno, -alquilo de $C_{1-4}(R_7)$, -alqueno

de $C_{2-4}(R_7)$, -alquino de $C_{2-4}(R_7)$, -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es hidrógeno, -cicloalquilo(R_8),
5 -heterociclilo(R_8), -arilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es hidrógeno, -cicloalquilo(R_8), -heterociclilo(R_8), -fenilo(R_8), -naftalenilo(R_8) o -heteroarilo(R_8).

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque R_2 es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R_8), -1,3-benzodioxolilo(R_8), -dihidrobenzofuranilo(R_8), -tetrahydroquinolinilo(R_8), -fenilo(R_8), -naftalenilo(R_8), -piridinilo(R_8), -pirimidinilo(R_8) o -quinolinilo(R_8).

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque q es 1, 2 ó 3.

15 32.- Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de: un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-CH_2-Ph(3-R_1)$; R_1 es -1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R_2 es H y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-Ph(3-R_1)$; R_1 es -1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R_2
20 es H y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-CH_2-Ph(3-R_1)$; R_1 es -1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 0; un compuesto de

Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -NH-piridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-Ph(3-R_1)$; R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-CH_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,4,5,6-tetrahidro-2-Me-pirimidin-5-ilo y q

209
207

es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahydro-3-quinolinilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 2; un
5 compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-13-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -NH-piridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -NH-piridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 2; un compuesto de
10 Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -NH-piridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -NH-piridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 1; un
15 compuesto de Fórmula (I), en donde W es -Ph(3- R_1); R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahydro-5-OH-2-pirimidinilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-
20 1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F)Ph y q es 1; un

210
208

compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(4-F)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es
5 $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(4-F)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-Me)pirimidin-5-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo y q es 1; un
10 compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3,5-F₂)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3,5-F₂)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-CF₃)Ph y q es
15 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(4-OCF₃)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F-4-Ph)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F-4-
20 OMe)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(4-OPh)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -4-isoquinolinilo y q es 1; un compuesto de

Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -5-dihidrobenzofuranilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es

5 $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,4-(OMe)₂-pirimid-5-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-OMe)pirimidin-5-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -Ph(3- R_1); R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -3-

10 quinolinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -Ph(3- R_1); R_1 es -NH-3,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -Ph(3- R_1); R_1 es -NH-3,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-

15 ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -Ph(3- R_1); R_1 es -NH-3,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es -Ph(3- R_1); R_1 es -NH-1,4,5,6-tetrahidro-5-OH-pirimidin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxo1-5-ilo y q es 2; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es

20 $-CH_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 2; y, un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2-naftalenilo y q es 1.

33.- La composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de: un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 0; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(3-F)Ph y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-Me)pirimidin-5-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo y q es 1; un compuesto de Fórmula, en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -4-isoquinolinilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 1; un compuesto de Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,4-(OMe)₂-pirimid-5-ilo y q es 1; y, un compuesto de

Fórmula (I), en donde W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-OMe)pirimidin-5-ilo y q es 1.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 0.

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,3-benzodioxol-5-ilo y q es 0.

36.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo y q es 1.

37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -(6-MeO)piridin-3-ilo y q es 1.

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, R_2 es -(3-F)Ph y q es 1.

39.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-quinolinilo y q es 1.

40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-Me)pirimidin-5-ilo y q es 1.

41.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo y q es 1.

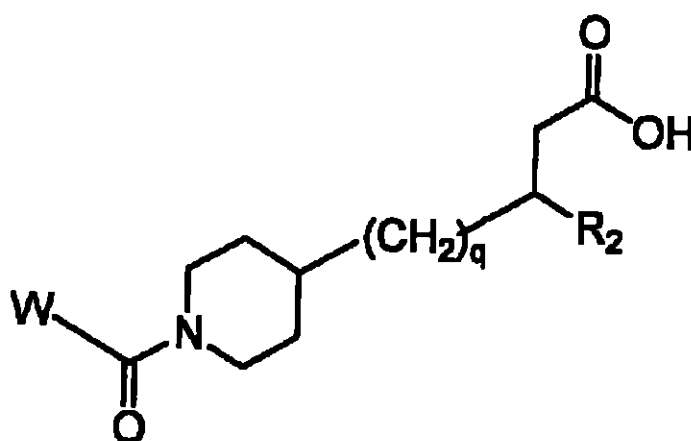
42.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -4-isoquinolinilo y q es 1.

43.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -3-piridinilo y q es 1.

44.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -2,4-(OMe)₂-pirimid-5-ilo y q es 1.

45.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 es -5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; R_2 es -(2-OMe)pirimidin-5-ilo y q es 1.

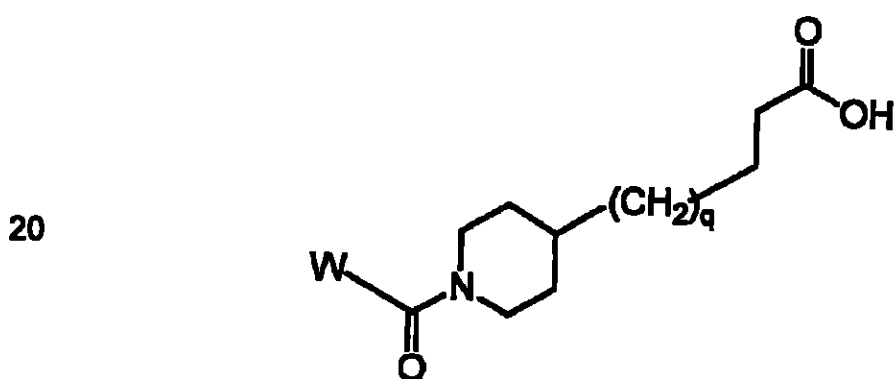
46.- Un compuesto de Fórmula (I) :



Fórmula (I)

en donde W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y q son como se definió previamente; y, de manera preferida, en donde W es -alquilo de C₀₋₃(R₁) o -alquil de C₀₋₃-fenilo(R₁, R₂); R₁ es -NH(R₃); R₂ es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R₃), -1,3-benzodioxolilo(R₃), -dihidrobenzofuranilo(R₃), -tetrahydroquinolinilo(R₃),
 5 -fenilo(R₃), -naftalenilo(R₃), -piridinilo(R₃), -pirimidinilo(R₃) o -quinolinilo(R₃); R₃ es -dihidroimidazolilo(R₃), -tetrahidropiridinilo(R₃), -tetrahidropirimidinilo(R₃) o -piridinilo(R₃); R₄ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₄), cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₅ es de uno a cuatro sustituyentes
 10 seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₅), -alcoxi de C₁₋₄(R₅), -O-arilo(R₁₀) o hidroxilo cuando está unido a un átomo de carbono; R₆ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halo)₁₋₃ o hidroxilo; y, q es 1, 2 ó 3; y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y enantiómeros del mismo.

15 47.- Un compuesto de Fórmula (I.2):



Fórmula (I.2)

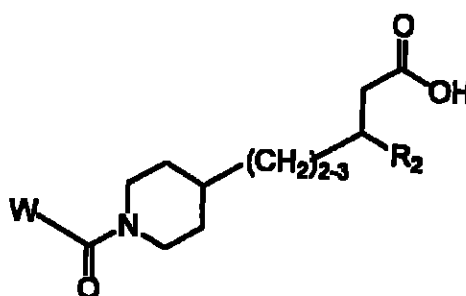
en donde W, R₁, R₆, R₈, R₉ y q son como se definió previamente; y, de manera preferida, en donde W es -alquilo de C₀₋₃(R₁) o -alquil de C₀₋₃-fenilo(R₁, R₆); R₁ es -NH(R₆), -dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo(R₆), -tetrahidropirimidinilo(R₆), -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₆), -tetrahidro-1H-acepino[2,3-b]piridinilo(R₆) o -piridinilo(R₆); R₆ es -dihidroimidazolilo(R₆), -tetrahidropiridinilo(R₆), -tetrahidropirimidinilo(R₆) o -piridinilo(R₆); R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₈) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₈), -alcoxi de C₁₋₄(R₈), -O-arilo(R₁₀) o hidrox

10 de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₈), -alcoxi de C₁₋₄(R₈), -O-arilo(R₁₀) o hidrox cuando está unido a un átomo de carbono; R₉ es hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halo)₁₋₃ o hidrox; y, q es 1, 2 ó 3; y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y enantiómeros del mismo.

15 48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado además porque R₁ es -NH(R₆), -tetrahidropirimidinilo(R₆) o -tetrahidro-1,8-naftiridinilo(R₆); y, todas las otras variables son como se definió previamente.

49.- Un compuesto de Fórmula (I.3):

20

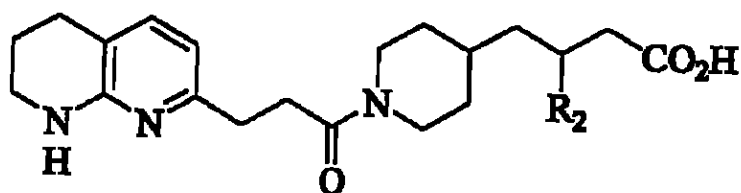


Fórmula (I.3)

en donde W, R₁, R₂, R₈, R₉ y R₉ son como se definió previamente; y, de manera preferida, en donde W es -alquilo de C₀₋₃(R₁) o -alquil de C₀₋₃-fenilo(R₁, R₈); R₁ es -NH(R₈), -dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈), -tetrahydro-1,8-naftiridinilo(R₈), -tetrahydro-1H-
5 acepino[2,3-b]piridinilo(R₈) o -piridinilo(R₈); R₂ es hidrógeno, -tetrahidropirimidinilo(R₈), -1,3-benzodioxolilo(R₈), -dihidrobenzofuranilo(R₈), -tetrahydroquinolinilo(R₈), -fenilo(R₈), -naftalenilo(R₈), -piridinilo(R₈), -pirimidinilo(R₈) o -quinolinilo(R₈); R₈ es -dihidroimidazolilo(R₈), -tetrahidropiridinilo(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o -piridinilo(R₈); R₈ es de
10 uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno o -alquilo de C₁₋₄(R₈) cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, en donde R₈ es de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidrógeno, -alquilo de C₁₋₄(R₈), -alcoxi de C₁₋₄(R₈), -O-arilo(R₁₀) o hidroxí cuando está unido a un átomo de carbono; y, R₉ es
15 hidrógeno, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄, -N(alquilo de C₁₋₄)₂, (halo)₁₋₃ o hidroxí; y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y enantiómeros del mismo.

50.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque R₁ es -NH(R₈), -tetrahidropirimidinilo(R₈) o
20 -tetrahydro-1,8-naftiridinilo(R₈); y, todas las otras variables son como se definió previamente.

51.- Un compuesto de Fórmula (I.4):



Fórmula (I.4)

5

en donde R_2 es como se definió previamente; y además, se selecciona del grupo que consiste de -2-benzofuranilo, -3-benzofuranilo, -4-benzofuranilo, -5-benzofuranilo, -6-benzofuranilo, -7-benzofuranilo, -benzo[b]tien-2-ilo, -benzo[b]tien-3-ilo, -benzo[b]tien-4-ilo, -benzo[b]tien-5-ilo, -benzo[b]tien-6-ilo, -benzo[b]tien-7-ilo, -1H-indol-2-ilo, -1H-indol-3-ilo, -1H-indol-4-ilo, -1H-indol-5-ilo, -1H-indol-6-ilo, -1H-indol-7-ilo, -2-benzoxazolilo, -4-benzoxazolilo, -5-benzoxazolilo, -6-benzoxazolilo, -7-benzoxazolilo, -2-benzotiazolilo, -3-benzotiazolilo, -4-benzotiazolilo, -5-benzotiazolilo, -6-benzotiazolilo, -7-benzotiazolilo, -1H-bencimidazolil-2-ilo, -1H-bencimidazolil-4-ilo, -1H-bencimidazolil-5-ilo, -1H-bencimidazolil-6-ilo, -1H-bencimidazolil-7-ilo, -2-quinolinilo, -3-quinolinilo, -4-quinolinilo, -5-quinolinilo, -6-quinolinilo, -7-quinolinilo, -8-quinolinilo, -2H-1-benzopiran-2-ilo, -2H-1-benzopiran-3-ilo, -2H-1-benzopiran-4-ilo, -2H-1-benzopiran-5-ilo, -2H-1-benzopiran-6-ilo, -2H-1-benzopiran-7-ilo, -2H-1-benzopiran-8-ilo, -4H-1-benzopiran-2-ilo, -4H-1-benzopiran-3-ilo, -4H-1-benzopiran-4-ilo, -4H-1-benzopiran-5-ilo, -4H-1-benzopiran-6-ilo, -4H-1-benzopiran-7-ilo, -4H-1-benzopiran-8-ilo, -1H-2-benzopiran-1-ilo, -1H-2-benzopiran-3-ilo, -1H-2-benzopiran-4-ilo, -1H-2-

- benzopiran-5-ilo, -1H-2-benzopiran-6-ilo, -1H-2-benzopiran-7-ilo, -1H-2-benzopiran-8-ilo, -1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilo, -1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenilo, -1,2,3,4-tetrahidro-5-naftalenilo, -1,2,3,4-tetrahidro-6-naftalenilo, -2,3-dihidro-2-benzofuranilo, -2,3-dihidro-3-benzofuranilo, -2,3-dihidro-4-benzofuranilo, -2,3-dihidro-5-benzofuranilo, -2,3-dihidro-6-benzofuranilo, -2,3-dihidro-7-benzofuranilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-2-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-3-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-4-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-5-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-6-ilo, -2,3-dihidrobenzo[b]tien-7-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, -2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo, -2,3-dihidro-2-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-4-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-5-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-6-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-7-benzoxazolilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-ilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-6-ilo, -2,3-dihidro-1H-bencimidazol-7-ilo, -3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-5-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidro-8-quinolinilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-5-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-ilo, -3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-8-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-2-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-3-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-4-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-

benzopiran-5-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-6-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-
 benzopiran-7-ilo, -3,4-dihidro-4H-1-benzopiran-8-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-
 benzopiran-2-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-3-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-
 benzopiran-4-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-5-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-
 5 benzopiran-6-ilo, -3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-7-ilo y -3,4-dihidro-1H-2-
 benzopiran-8-ilo, sustituido opcionalmente cuando se permite, por valencias
 disponibles con hasta 7 sustituyentes seleccionados de manera independiente
 de metilo cuando está unido a un átomo de nitrógeno; y, seleccionados de
 manera independiente de metilo, metoxi o flúor cuando está unido a un átomo
 10 de carbono; y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas racémicas y
 enantiómeros del mismo.

52.- Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

53.- Una composición hecha mezclando el compuesto de la
 15 reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

54.- Un método para tratar o aminorar un trastorno mediado por una integrina αv en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

20 55.- El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque el trastorno es mediado por la inhibición selectiva de un receptor de la integrina αv , seleccionado del grupo que consiste de los receptores de la integrina $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$.

56.- El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque el trastorno está mediado por la inhibición simultánea de al menos dos receptores de la integrina αv .

57.- El método de conformidad con la reivindicación 54,
5 caracterizado además porque el receptor de la integrina es el receptor de la integrina $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$.

58.- El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque el trastorno mediado por la integrina αv se selecciona de cánceres, patologías asociadas con el cáncer, aterosclerosis, vasculopatías inducidas por trasplante, formación de neointima, papiloma, fibrosis del pulmón, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, displasia renal multiquística congénita, fibrosis renal, retinopatía diabética, degeneración macular, soriasis, osteoporosis, reabsorción ósea, artritis inflamatoria, artritis reumatoide o restenosis.

59.- El método de conformidad con la reivindicación 54,
15 caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 es de aproximadamente 0.001 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día.

60.- El método de conformidad con la reivindicación 54,
20 caracterizado además porque el método comprende además, un método profiláctico para prevenir un trastorno mediado por la integrina αv en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

61.- El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque el método comprende un método para inhibir la actividad neoplásica mediada por la integrina α_v , que comprende administrar al neoplasma o al microambiente alrededor del neoplasma, una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

62.- El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque el método comprende un método para tratar o aminorar una enfermedad mediada por las células que expresan patológicamente una integrina α_v , o un subtipo de la misma.

63.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque la enfermedad mediada por las células que expresan patológicamente una integrina α_v se selecciona de selección de cánceres, patologías asociadas con el cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular, osteoporosis, reabsorción ósea, artritis inflamatoria, artritis reumatoide o restenosis.

64.- El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque el método comprende un método para utilizar el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, coadministrado de manera ventajosa en una o más terapias antiproliferación de tumores o células, incluyendo quimioterapia, terapia con radiación, terapia génica o inmunoterapia para prevenir, tratar o aminorar un trastorno mediado por una integrina α_v .

65.- El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque el método comprende un método para formar imágenes del tumor, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende coadministrar de manera ventajosa al sujeto, una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la reivindicación 1 está conjugado con y suministra un agente no invasivo para formar imágenes del tumor, a un tumor o al microambiente alrededor del tumor.

66.- El método de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado además porque el método comprende además un método para utilizar el compuesto de la reivindicación 1 para tratar o aminorar la restenosis arterial o venosa, en donde el compuesto de la reivindicación 1, está impregnado en la superficie de un dispositivo terapéutico.

329
22

PCT REQUEST

PRD-26 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 04:08:32 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-26 PCT
I	Title of invention	PIPERIDINYL COMPOUNDS THAT SELECTIVELY BIND INTEGRINS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B-20340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-2976
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DE CORTE, Bart
III-1-5	Address:	1590 Winding Road South Hampton, PA 18966 United States of America
III-1-6	State of nationality	BE
III-1-7	State of residence	US

225
223

PCT REQUEST

PRD-26 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 04:09:32 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	KINNEY, William A.,
III-2-5	Address:	16 Thompson Mill Road Newtown, PA 18940 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MARYANOFF, Bruce E.,
III-3-5	Address:	4029 Devonshire Drive Forest Grove, PA 18922 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	GHOSH, Shyamali
III-4-5	Address:	906 Patriot Lane Norristown, PA 19403 United States of America
III-4-6	State of nationality	IN
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	LIU, Li
III-5-5	Address:	271 Fox Chase Lane Doylestown, PA 18901 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

226
224

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.,
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2976
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	hwoodro@corus.nj.com
IV-1-5	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	WOODROW, Hal B., (32,501)
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW NX SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

277
225

PCT REQUEST

PRD-26 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 04:09:32 PM

V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	16 August 2002 (16.08.2002)	
VI-1-2	Number	60/404,239	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	145	-
IX-3	Claims	33	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	184	

228
226

PCT REQUEST

PRD-26 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 04:09:32 PM

	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. PRD-26 PCT	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Hal Burt Woodrow ✓	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Hal B. Woodrow	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

PRD-26 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 04:00:32 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)		
0-8	Applicant's or agent's file reference	PRD-26 PCT		
2	Applicant	JANSEN PHARMACEUTICA N.V., et al.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	240	
12-2-1	Search fee S	⇒	1,020	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International fee			
	Basic fee (first 30 sheets) b1	476		
12-4	Remaining sheets	154		
12-5	Additional amount (A)	12		
12-6	Total additional amount b2	1,848		
12-7	b1 + b2 = B	2,324		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	97		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (C)	104		
12-11	Total designation fees D	520		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-148		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	2,696	
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document (E)	20		
12-16	Total priority document fee F	⇒	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+A+P)	⇒	3,976	
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		

226
228

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

PRD-26 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 04:09:32 PM

12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD26/HBW
12-22	Date	15 August 2003 (15.08.2003)
12-23	Name and signature	Hal B. Woodrow <i>Hal B. Woodrow</i>

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 March 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/020435 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/12,
401/14, 417/04, 405/14, A61K 31/4523, A61P 35/00,
19/02, 13/12, 17/06, 19/10

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/025782

(22) International Filing Date: 15 August 2003 (15.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/404,239 16 August 2002 (16.08.2002) US

(81) Designated States (*national*): AB, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

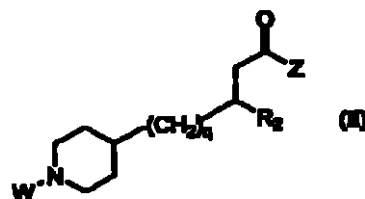
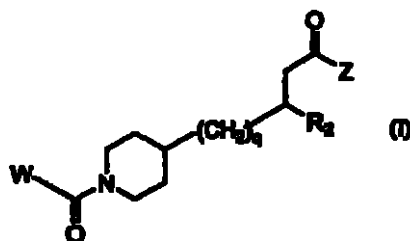
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DE CORTE, Bart
[BI/US]; 1590 Winding Road, South Hampton, PA 18966
(US). KINNEY, William, A. [US/US]; 16 Thompson Mill
Road, Newtown, PA 18940 (US). MARYANOFF, Bruce,
E. [US/US]; 4029 Devonshire Drive, Forest Grove, PA
18922 (US). GHOSH, Shyamali [IN/US]; 906 Patriot
Lane, Norristown, PA 19403 (US). LIU, Li [US/US]; 271
Fox Chase Lane, Doylestown, PA 18901 (US).

Published:

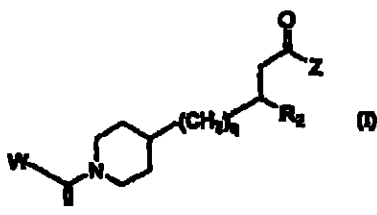
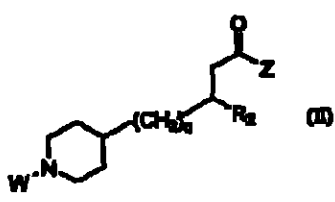
- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: PIPERIDINYL COMPOUNDS THAT SELECTIVELY BIND INTEGRINS



(57) Abstract: The invention is directed to piperidinyl compounds of formula (I) and (II) that selectively bind integrin receptors and methods for treating an integrin mediated disorder, wherein W, R₂, Z and q are described in the application.

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO		258	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL					
(21) N° de solicitud: 05-22397 (51) Clasificación Internacional: C07D 401/12		(22) Fecha de solicitud 10-03-2005		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm	
(72) Solicitante (es) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.					
(72) Inventor(es) DE CORTE, Bart // KINNEY, William, A. // MARYANOFF, Bruce, E. // GHOSH, Shyamall // LIU, Li.					
(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE					
(30) Prioridad Estadinense		(31) No. Prioridad 60/404,239		(32) Fecha 16/08/02	
				(33) País US	
(85) Fecha inicio fase nacional: 16-03-2005 (86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 15/08/03 No. de solicitud PCT/US2003/025782		(87) Publicación internacional: Fecha: 11/03/04 No. Publicación: WO 2004/020435 A1			
(54) Título: COMPUESTOS DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE A LAS INTEGRINAS.					
(57) Resumen: La invención está dirigida a compuestos de piperidinilo de fórmula (I) y (II).  (I)  (II) que se unen selectivamente a los receptores de la integrina y con métodos para tratar un trastorno mediado por una integrina, en donde W, R₂, Z y q son como se describió en la solicitud.					

233
231

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
		DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud: 05-22397		(22) Fecha de solicitud: 16-03-2005	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12			
(71) Solicitante (es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.			
(72) Inventor (es): DE CORTE, Bart // KINNEY, William, A. // MARYANOFF, Bruce, E. // GHOSH, Shyamali // LIU, Li. ?			
(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE			
(30) Prioridad Estadinense		(31) No. Prioridad: 60/404,239	(32) Fecha: 16/08/02
		(33) País: US	
(85) Fecha inicio fase nacional: 16-03-2005		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: Fecha (dd/mm/aa)		N° publicación: WO 2004/020435 A1 de 11/03/03	
No. de solicitud PCT/US2003/025782 de 15/08/03			
(54) Título: COMPUESTOS DE PIPERIDINILO QUE SE UNEN SELECTIVAMENTE A LAS INTEGRINAS.			

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica o 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 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 de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable



Fecha:

Folio 235
2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio N°
12742

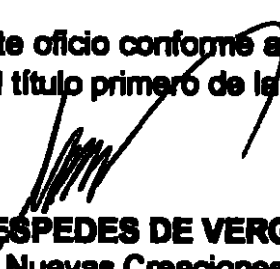
ASUNTO:	Radicación N°	05-22397
	Solicitud internacional	PCT/US2003/025782
	Fecha inicio fase nacional	16/03/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto difieren en la publicación internacional y en el documento de cesión aportado con la solicitud.
- De acuerdo con lo anterior presentar la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486/00.

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 MAYO 2005 Comutador: 382 0840
Fax: 350 5220

202027

E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia