

**FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10**

1) SOLICITUD DE:

☐ Corrección de error material

☒ Modificación a una solicitud

2) S LICITANTE

Nombre: JAPAN TOBACCO
INC.

Dirección: 2-1. Toranomom 2-
chome, Minato-ku, Tokio
105-8422, Japón

Nacionalidad o domicilio:
Minato-ku, Japón

Lugar de constitución:
Japón

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO _____

**3) REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: DILIA MARÍA
RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-
53 Piso 6 Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 Fax:
6350824

E. Mail:

info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 05049678 ✓

5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:

Se modifica las páginas 1,2,5 a 7, 15 a 18, 20 a 25 y 115 a 118

6) Comprobante de pago No. 06-22,667 **Fecha:** Marzo 21, 2006

7) Anexos:

☒ Comprobante de la tasa

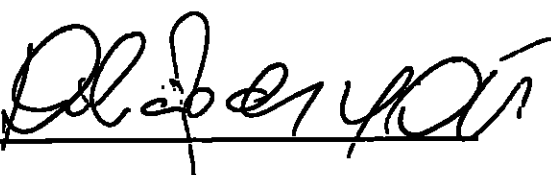
☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica

8)

Nombre: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Firma:



C.C.: 41.654.882 **TP:** 20824 CSJ

1696
425 N.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 22,667
FECHA : MARZO 21 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 35
Foliation : 05045678 00000003
Fecha (MM): 2006-03-28 17:46:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 229 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49047272	17/03/2006	9,950,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SOM: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

476 27

SEÑORES
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE No. 05049678
SOLICITANTES: JAPAN TABACO INC.
TITULO: HETEROCICLOS QUE CONTIENEN
NITRÓGENO, BICICLICOS FUSIONADOS
FECHA DE LA SOLICITUD: 23 DE MAYO DE 2005

ASUNTO: Modificación de la solicitud

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito me permito realizar las siguientes precisiones sobre las páginas modificadas que acompañan este memorial.

Las páginas 1, 2, 5 a 7, 15 a 18, 20 a 25 y 115 a 118 han sido modificadas en procura de evitar la presencia de guiones sueltos al final de las líneas, cambiando dichos guiones al principio del siguiente renglón para dar claridad a los radicales que se definen.

Los otros cambios son:

Página 24: modificación de "comos e describió..." por "como se definió..."

Página 115: modificación de "hilo triturado..." por "hilo picado..."

Página 115: modificación de " Mg_2SO_4 " por " $MgSO_4$ "

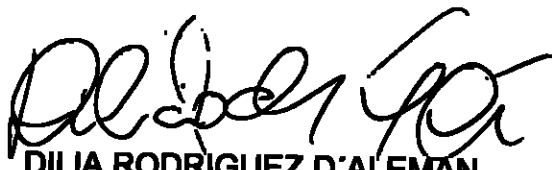
Página 116: modificación de " Mg_2SO_4 " por " $MgSO_4$ "

Página 118: modificación de " Mg_2SO_4 " por " $MgSO_4$ "

Adicionalmente, para dejar registro en sus archivo, pues la solicitud fue presentada a nombre de JAPAN TABACO INC, anexamos la modificación presentada en la fase nacional en donde se corrigió el nombre del solicitante de JAPAN TABACO, INC. A JAPAN TABACO INC.

Por consiguiente, ruego a usted tener en cuenta este escrito y continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
MRO/srr
P-646

8
427

HETEROCICLOS QUE CONTIENEN NITRÓGENO, BICICLICOS,
FUSIONADOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Los triglicéridos representan la principal forma de
energía almacenada en eucariotas. Los trastornos o
desequilibrios en el metabolismo de triglicéridos están
implicados en la patogénesis de, e incrementa el riesgo de
obesidad, del síndrome de resistencia a la insulina y de
10 diabetes de tipo II, enfermedades hepáticas de grasos no
alcohólicos y enfermedades cardíacas coronarias (ver,
Lewis, y colaboradores, Endocrine Reviews (2002) 23: 201 y
Malloy y Kane, Adv. Intern. Med. (2001) 47:111). De manera
adicional, la hipertrigliceridemia es a menudo una
15 consecuencia adversa de la terapia contra el cáncer (ver,
Bast, y colaboradores Cancer Medicine, 5ª. Ed., (2000)
B.C. Decker, Hamilton, Ontario, CA).

Una enzima clave en la síntesis de triglicéridos es
acil CoA:diacil glicerol aciltransferasa, o DGAT. La DGAT
20 es una enzima microsómica que es ampliamente expresada en
tejidos de mamíferos y que cataliza la unión de 1,
2-diacilglicerol y acil CoA graso para formar
triglicéridos en el retículo endoplásmico (revisado en
Chen & Farese, Trends Cardiovasc Med (2000) 10:188 y
25 Farese, y colaboradores, Curr Opin. Lipidol (2000)

11:229). Originalmente se pensó que la DGAT controló únicamente la catálisis de la etapa final de la acilación de diacil glicerol a triglicérido en dos rutas principales para la síntesis de triglicéridos, las rutas del fosfato de glicerol y la del monoacil glicerol. Porque los triglicéridos son considerados esenciales para la supervivencia, y se pensó que su síntesis tiene lugar a través de un mecanismo único, la inhibición de la síntesis de triglicéridos a través de la actividad de la DGAT ha sido muy inexplorada.

Actualmente se han clonado y caracterizado los genes que codifican a DGAT1 de ratón y a ARGP1 y ARGP2 homólogos humanos relacionados (Cases, y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. (1998) 95: 13018; Oelkers, y colaboradores J. Biol. Chem. (1998) 273:26765). Se ha usado el gen para DGAT1 de ratón para crear la DGAT de ratones agotados para elucidar mejor la función del gen DGAT. Inesperadamente, ratones incapaces de expresar a una enzima DGAT funcional (ratones con *Ggat-1*) son viables y aún capaces de sintetizar triglicéridos, lo que indica que los mecanismos catalíticos múltiples contribuyen a la síntesis de triglicéridos (Smith, y colaboradores, Nature Genetics (2000) 25:87). También se han identificado otras enzimas que catalizan la síntesis de triglicéridos, por ejemplo, DGAT2 y diacil glicerol transacilasa (Buhman, J.

479

prometedores compuestos que inhiben específicamente la actividad catalítica de DGAT1 y sus otros homólogos de mamíferos.

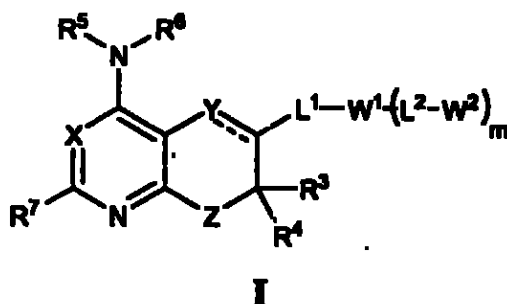
5

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, bicíclicos, fusionados que son útiles para tratar o prevenir condiciones y trastornos asociados con DGAT en animales, particularmente humanos.

En general, los compuestos de la presente invención son representados por la Fórmula (I):

15



o una sal, profármaco o estereoisómeros de los mismos, aceptables farmacéuticamente, en los cuales la letra X representa C(R¹) o N; la letra Y representa C(R¹), C(R²)(R²), N o N(R²); y la letra Z representa O o S. El símbolo L¹, representa un enlace, (C₁-C₄)-alquileno, (C₂-C₄)-alquenileno, O o N(R^a)C(O); W¹ representa un elemento substituido o no substituido seleccionado del

480

- ciclo-(C₃-C₈)-alquilo, heterociclo-(C₃-C₈)-alquilo, arilo y heteroarilo. El subíndice m es 0 o 1, indicando la presencia (m es 1) o ausencia m es cero) de la porción adicional, L²-W². Aquellas modalidades en la cuales m es 1, el símbolo L² representa un enlace, O, (C₁-C₄)-alquileno, (C₂-C₄)-alquenileno, (C₁-C₄)-heteroalquileno o N(R^a)C(O); y el símbolo W² representa un elemento substituido o no substituido seleccionado del ciclo-(C₃-C₈)-alquilo, heterociclo-(C₃-C₈)-alquilo, arilo y heteroarilo.
- 10 Los substituyentes restantes, R¹ hasta R⁷ y R^a y R^b tienen los significados siguientes: cada R¹ es seleccionado independientemente de H, (C₁-C₈)-alquilo, (C₂-C₈)-alquenilo, (C₂-C₈)-alquinilo, fluoro-(C₁-C₈)-alquilo, arilo, aril-(C₁-C₄)-alquilo, C(O)R^a y C(O)NR^aR^b;
- 15 cada R² es independientemente seleccionado de H, (C₁-C₈)-alquilo, (C₂-C₈)-alquenilo, (C₂-C₈)-alquinilo, fluoro-(C₁-C₈)-alquilo, C(O)R^a, CO₂R^a, C(O)NR^aR^b, arilo y aril-(C₁-C₄)-alquilo; R³ y R⁴ son seleccionados independientemente de H, (C₁-C₈)-alquilo, (C₂-C₈)-alquenilo, (C₂-C₈)-alquinilo,
- 20 C(O)R¹, CO₂R^a, C(O)NR^aR^b y (C₁-C₄)-alquileno-OR^a; R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente de H, (C₁-C₈)-alquilo, (C₂-C₈)-alquenilo, (C₂-C₈)-alquinilo, C(O)R^a y CO₂R^a; R⁷ es seleccionado de H, (C₁-C₈)-alquilo, halo-(C₁-C₄)-alquilo, halo-(C₁-C₄)-alquilo, (C₂-C₈)-alquenilo, (C₂-C₈)-alquinilo,
- 25 C(O)R^a, OR^a y NR^aR^b; y cada R^a y R^b es seleccionado

independientemente de H, (C₁-C₈)-alquilo, (C₂-C₈)-alquenilo, (C₂-C₈)-alquinilo, fluoro-(C₁-C₈)-alquilo, arilo, aril-(C₁-C₄)-alquilo.

La línea punteada indica un enlace opcional. En otras
5 modalidades opcionales, R³ y R⁴ pueden combinarse para formar un anillo espiral de 3-, 4-, 5- o 6- elementos; R², R³ o R⁴ pueden combinarse con W¹ para formar un anillo fusionado de 5-, 6- o 7- elementos que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, y
10 S; R⁵ y R⁶ pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al cual están fijados cada uno para formar un anillo de 5-, 6- o 7- elementos; cuando X es C(R¹), R⁵ o R⁶ pueden combinarse con R¹ para formar un anillo fusionado de 5-, 6- o 7- elementos que contienen el átomo de nitrógeno al
15 cual están fijados R⁵ o R⁶; cuando X es C(R¹), R⁷ puede combinarse con R¹ para formar un anillo fusionado de 5-, 6- o 7- elementos; R² o R¹, cuando se proporcionan como parte de Y, pueden combinarse con R⁵ para formar un anillo de 5- o 6- elementos con el nitrógeno al cual está fijado
20 R⁵, que poseen opcionalmente una porción oxo; y cuando m es 1 y L² es un enlace, un sustituyente sobre W² puede ser combinado con un sustituyente sobre W¹ para formar un anillo de 5-, 6- o 7- elementos fusionado a W², en donde el anillo es saturado o no saturado y tiene 0, 1 o 2
25 heteroátomos seleccionados de N, O y S como elementos del

482

uno a ocho carbonos). Ejemplos de grupos alquilo, incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t- butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)-metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo,
5 n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y los similares.

El término "alquenilo", por sí mismo o como parte de otros substituyentes, quiere decir una cadena recta o ramificada, o radical hidrocarburo cíclico, o combinación de los mismos, que pueden ser mono- o poli-insaturado, que
10 tiene el número de carbonos indicado (es decir, C₂-C₈ significa dos a ocho carbonos) y uno o más dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2- isopentenilo, 2- (butadienilo), 2, 4- pentadienilo, 3- (1, 4- pentadienilo) y homólogos e
15 isómeros superiores de los mismos.

El término "alquinilo", por sí mismo o como parte de otro substituyente, significa un radical hidrocarburo ramificado o recto, o la combinación de los mismos, el cual puede ser mono- o poli-insaturado, que tiene el
20 número de átomos de carbono indicado (es decir, C₂-C₈ significa dos a ocho carbonos) y uno o más triples enlaces. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1- y 3- propinilo, 3- butinilo y homólogos e isómeros superiores de los mismos.

25 El término "alquilenio" por sí mismo o como parte de

2
483

otro substituyente significa un radical divalente derivado de alquilo, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenos) tendrá desde 1 a 24 átomos de carbono, con aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono que se prefieren en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquilenos inferior" es un grupo alquilo o alquilenos de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono. De manera similar, "alquilenos" y "alquilenos", se refiere a versiones insaturadas de alquilenos, que tiene al menos un doble enlace o un triple enlace, respectivamente. Por ejemplo, "alquilenos", quiere decir que incluye $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, mientras que "alquilenos" quiere decir que incluye $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo fijados en lo restante de la molécula vía un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre respectivamente.

El término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se declare de otra manera, una cadena ramificada o recta estable, o radical hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consisten del número establecidos de átomos de carbono y desde uno a tres heteroátomos

7
481

seleccionados del grupo que consiste de O, N, Si y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos O, N y S
5 pueden ser colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede ser colocado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la cual el grupo alquilo está fijado a lo restante de la molécula. Los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$
10 CH_3 , $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

15 De manera similar, el término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileno, los heteroátomos pueden
20 también ocupar ya sea uno u otro o ambas de las cadenas termini (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino, y los similares). Aún adicionalmente, para grupos de enlace alquileno y heteroalquileno, no se implica ninguna orientación del
25 grupo de enlace.

485

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique de otra manera, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Por consiguiente, un grupo cicloalquilo tiene el número de átomos de carbono indicados (por ejemplo, C₃-C₈ significa tres a ocho carbonos) y puede también tener uno o dos dobles enlaces. Un grupo heterocicloalquilo consiste del número de átomos de carbono indicados y desde uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y de azufre pueden ser opcionalmente oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. De manera adicional, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual está fijado el heterociclo a lo restante de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3- ciclohexenilo, cicloheptilo, y los similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1- (1, 2, 5, 6-tetrahidropiridilo), 1- piperidinilo, 2- piperidinilo, 3- piperidinilo, 4- morfolinilo, 3- morfolinilo, tetrahidrofuran- 2- ilo, tetrahidrofuran- 3- ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1- piperazinilo, 2- piperazinilo, y los similares.

486

indique de otra manera, un sustituyente hidrocarburo, típicamente aromático, poliinsaturado que puede ser un anillo único o anillos múltiples (hasta tres anillos) los cuales están fusionados juntos o unidos covalentemente.

5 Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo y 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftaleno.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre son opcionalmente oxidados y los heteroátomos nitrógeno son opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar fijado a lo restante de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no

10 limitantes de grupos heteroarilo incluyen 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo,

20 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benciimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo.

25 Para abreviar, el término "arilo", cuando se usa en

H
482

combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye tanto los anillos arilo como los heteroarilo como se definieron anteriormente. Por consiguiente, el término "arilalquilo" quiere decir que
5 incluye aquellos radicales en los cuales el grupo arilo está fijado a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y los similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los cuales un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido reemplazado por,
10 por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2- piridiloximetilo, 3- (1- naftiloxi) propilo, y los similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo", y "heteroarilo")
15 quiere decir que incluyen tanto las formas substituidas como no substituidas del radical indicado. Los substituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los substituyentes para los radicales alquilo y
20 heteroalquilo (así como también los grupos mencionados como alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR',
25 -O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''',

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$,
 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$,
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$,
 $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, en un número que
5 varía de cero a tres, siendo particularmente preferidos aquellos grupos que tienen cero, uno o dos substituyentes.
 R' , R'' y R''' independientemente entre sí se refieren a hidrógeno, grupos (C_1-C_6) -alquilo y heteroalquilo no substituidos, arilo no substituido, arilo substituido con
10 uno a tres halógenos, alquilo no substituido, alcoxi o tioalcoxi, o grupos aril- (C_1-C_4) -alquilo. Cuando R' y R'' están fijados al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6- o 5- elementos. Por ejemplo, $-\text{NR}'\text{R}''$ significa
15 que incluyen 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Adicionalmente, los substituyentes anteriores pueden estar fijados al grupo alquilo (o alquileno, cicloalquilo y los similares) vía un espaciador de uno a cuatro átomos de carbono, generalmente presente como metileno o alquileno
20 no substituido ramificado (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-)$, grupo alquenileno o alquinileno. Típicamente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá desde cero a tres substituyentes, siendo preferidos en la presente invención los grupos que tienen dos o menos
25 substituyentes. Más preferiblemente, un radical alquilo o

heteroalquilo será no substituido o monosubstituido. Mayormente se prefiere, un radical alquilo o heteroalquilo no substituido. De la discusión de substituyentes anterior, un experto en la materia entenderá que el

5 término "alquilo" significa que incluye grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). Los substituyentes preferidos para los radicales alquilo y heteroalquilo son seleccionados de: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, halógeno, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$,

10 $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, donde R' y R'' son como se definieron anteriormente. Adicionalmente, los substituyentes preferidos son seleccionados de: OR' , $=\text{O}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, halógeno, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$,

15 $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$. De manera adicional, cada uno de los substituyentes preferidos y adicionalmente preferidos pueden ser fijados al grupo alquilo (o alquileno, cicloalquilo y los

20 similares) vía un espaciador de uno a cuatro átomos de carbono, generalmente presente como grupos metileno o alquileno no substituido.

De manera similar, los substituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y seleccionados de:

25 halógeno, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

2/490

uno a ocho carbonos). Ejemplos de grupos alquilo, incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t- butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)-metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, 5 n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y los similares.

El término "alquenilo", por sí mismo o como parte de otros substituyentes, quiere decir una cadena recta o ramificada, o radical hidrocarburo cíclico, o combinación de los mismos, que pueden ser mono- o poli-insaturado, que 10 tiene el número de carbonos indicado (es decir, C₂-C₈ significa dos a ocho carbonos) y uno o más dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2- isopentenilo, 2- (butadienilo), 2, 4- pentadienilo, 3- (1, 4- pentadienilo) y homólogos e 15 isómeros superiores de los mismos.

El término "alquinilo", por sí mismo o como parte de otro substituyente, significa un radical hidrocarburo ramificado o recto, o la combinación de los mismos, el cual puede ser mono- o poli-insaturado, que tiene el 20 número de átomos de carbono indicado (es decir, C₂-C₈ significa dos a ocho carbonos) y uno o más triples enlaces. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1- y 3- propinilo, 3- butinilo y homólogos e isómeros superiores de los mismos.

25 El término "alquilenio" por sí mismo o como parte de

p/

491

otro substituyente significa un radical divalente derivado de alquilo, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenos) tendrá desde 1 a 24 átomos de carbono, con aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono que se prefieren en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquilenos inferior" es un grupo alquilo o alquilenos de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono. De manera similar, "alquilenos" y "alquilenos", se refiere a versiones insaturadas de alquilenos, que tiene al menos un doble enlace o un triple enlace, respectivamente. Por ejemplo, "alquilenos", quiere decir que incluye $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, mientras que "alquilenos" quiere decir que incluye $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo fijados en lo restante de la molécula vía un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre respectivamente.

El término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se declare de otra manera, una cadena ramificada o recta estable, o radical hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consisten del número establecidos de átomos de carbono y desde uno a tres heteroátomos

df
492

seleccionados del grupo que consiste de O, N, Si y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos O, N y S 5 pueden ser colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede ser colocado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la cual el grupo alquilo está fijado a lo restante de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-
10 CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃,
-CH₂-CH₂-, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃,
-Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

15 De manera similar, el término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro substituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica por -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Para grupos heteroalquileno, los heteroátomos pueden
20 también ocupar ya sea uno u otro o ambas de las cadenas termini (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino, y los similares). Aún adicionalmente, para grupos de enlace alquileno y heteroalquileno, no se implica ninguna orientación del
25 grupo de enlace.

12
493

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique de otra manera, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo",
5 respectivamente. Por consiguiente, un grupo cicloalquilo tiene el número de átomos de carbono indicados (por ejemplo, C₃-C₈ significa tres a ocho carbonos) y puede también tener uno o dos dobles enlaces. Un grupo heterocicloalquilo consiste del número de átomos de
10 carbono indicados y desde uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y de azufre pueden ser opcionalmente oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. De manera adicional, para
15 el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual está fijado el heterociclo a lo restante de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3- ciclohexenilo, cicloheptilo, y los similares. Ejemplos
20 de heterocicloalquilo incluyen 1- (1, 2, 5, 6-tetrahidropiridilo), 1- piperidinilo, 2- piperidinilo, 3- piperidinilo, 4- morfolinilo, 3- morfolinilo, tetrahydrofuran- 2- ilo, tetrahydrofuran- 3- ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo,
25 1- piperazinilo, 2- piperazinilo, y los similares.

22
444

Los términos "halo" y "halógeno", por sí mismos o como parte de otro substituyente, significa, a menos que se establezca de otra manera, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. De manera adicional, términos tales como

5 "haloalquilo", quieren decir, incluir alquilo substituido con átomos de halógeno, los cuales pueden ser iguales o diferentes, en un número que varía desde uno a $(2m' + 1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "halo-(C₁-C₄)-

10 alquilo" se quiere decir que incluye trifluorometilo, 2,2,2,-trifluoroetilo, 4- clorobutilo, 3- bromopropilo, y los similares. Por consiguiente, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo substituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo substituido con

15 átomos de halógeno en un número que varía desde 2 a $(2m' + 1)$ átomos de halógeno, donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se indique de otra manera, alquilo substituido con $(2m' + 1)$ átomos de

20 halógeno, donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo el término "perhalo-(C₁-C₄)-alquilo" significa incluir trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1,-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo y los similares.

25 El término "arilo", quiere decir, a menos que se

52
445

indique de otra manera, un sustituyente hidrocarburo, típicamente aromático, poliinsaturado que puede ser un anillo único o anillos múltiples (hasta tres anillos) los cuales están fusionados juntos o unidos covalentemente.

5 Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo y 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftaleno.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre son opcionalmente oxidados y los heteroátomos nitrógeno son opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar fijado a lo restante de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no

10 limitantes de grupos heteroarilo incluyen 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo.

25 Para abreviar, el término "arilo", cuando se usa en

28
496

combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye tanto los anillos arilo como los heteroarilo como se definieron anteriormente. Por consiguiente, el término "arilalquilo" quiere decir que
5 incluye aquellos radicales en los cuales el grupo arilo está fijado a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y los similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los cuales un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido reemplazado por,
10 por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2- piridiloximetilo, 3- (1- naftiloxi) propilo, y los similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo", y "heteroarilo")
15 quiere decir que incluyen tanto las formas substituidas como no substituidas del radical indicado. Los substituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los substituyentes para los radicales alquilo y
20 heteroalquilo (así como también los grupos mencionados como alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR',
25 =O, -NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''',

B
44+

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$,
 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$,
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$,
 $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, en un número que
5 varía de cero a tres, siendo particularmente preferidos aquellos grupos que tienen cero, uno o dos substituyentes.
 R' , R'' y R''' independientemente entre sí se refieren a hidrógeno, grupos (C_1-C_6) -alquilo y heteroalquilo no substituidos, arilo no substituido, arilo substituido con
10 uno a tres halógenos, alquilo no substituido, alcoxi o tioalcoxi, o grupos aril- (C_1-C_4) -alquilo. Cuando R' y R'' están fijados al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6- o 5- elementos. Por ejemplo, $-\text{NR}'\text{R}''$ significa
15 que incluyen 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Adicionalmente, los substituyentes anteriores pueden estar fijados al grupo alquilo (o alquileno, cicloalquilo y los similares) vía un espaciador de uno a cuatro átomos de carbono, generalmente presente como metileno o alquileno
20 no substituido ramificado (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-)$, grupo alquenileno o alquinileno. Típicamente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá desde cero a tres substituyentes, siendo preferidos en la presente invención los grupos que tienen dos o menos
25 substituyentes. Más preferiblemente, un radical alquilo o

heteroalquilo será no substituido o monosubstituido. Mayormente se prefiere, un radical alquilo o heteroalquilo no substituido. De la discusión de substituyentes anterior, un experto en la materia entenderá que el

5 término "alquilo" significa que incluye grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). Los substituyentes preferidos para los radicales alquilo y heteroalquilo son seleccionados de: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, halógeno, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$,

10 $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, donde R' y R'' son como se definieron anteriormente. Adicionalmente, los substituyentes preferidos son seleccionados de: OR' , $=\text{O}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, halógeno, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$,

15 $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$. De manera adicional, cada uno de los substituyentes preferidos y adicionalmente preferidos pueden ser fijados al grupo alquilo (o alquileno, cicloalquilo y los

20 similares) vía un espaciador de uno a cuatro átomos de carbono, generalmente presente como grupos metileno o alquileno no substituido.

De manera similar, los substituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y seleccionados de:

25 halógeno, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

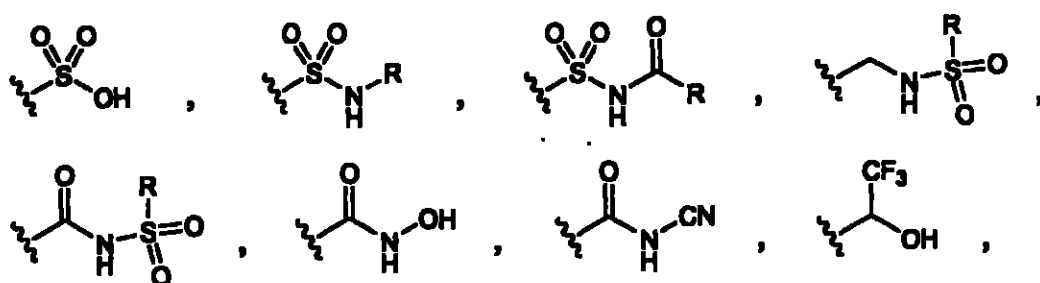
-CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R',
-NR''CO₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'-SO₂NR''R''', -NH-
C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R',
-SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoro-(C₁-C₄)-
5 alcoxí y perfluoro-(C₁-C₄)-alquilo, en un número que varía
de cero al número total de valencias abiertas sobre el
sistema anular aromático, y donde R', R'' y R''' son
seleccionados independientemente de hidrógeno, (C₁-C₈)-
alquilo y heteroalquilo, arilo y heteroarilo no
10 sustituido, arilo no sustituido), (C₁-C₄)-alquilo y
(arilo no sustituido)-oxi-(C₁-C₄)-alquilo. Cuando el grupo
arilo es 1, 2, 3, 4- tetrahidronaftaleno, puede ser
sustituido con un grupo (C₃-C₇)-espirocicloalquilo no
sustituido o sustituido. El grupo (C₃-C₇)-
15 espirocicloalquilo puede ser sustituido de la misma
manera como se definió anteriormente en la presente para
"cicloalquilo". Típicamente, un grupo arilo o heteroarilo
será desde cero a tres sustituyentes, siendo preferidos
en la presente invención, los grupos que tienen dos o
20 menos sustituyentes. En una modalidad de la invención, un
grupo arilo o heteroarilo será no sustituido o
monosustituido. En otra modalidad, un grupo arilo o
heteroarilo será no sustituido. Cuando es sustituido,
los sustituyentes anteriores pueden estar fijado al grupo
25 arilo o heteroarilo vía un espaciador de uno a cuatro

82
500

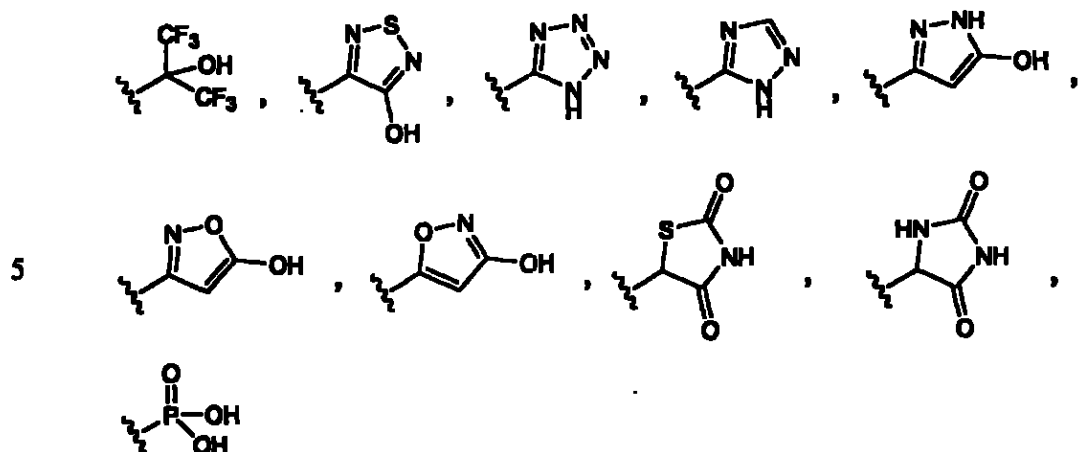
átomos de carbono, generalmente presente como grupos metileno o alquileo no substituido ramificado (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$).

Los substituyentes preferidos para grupos arilo y heteroarilo son seleccionados de: halógeno, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, perfluoro- (C_1-C_4) -alcoxi y perfluoro- (C_1-C_4) -alquilo, donde R' y R'' son como se definieron anteriormente. Substituyentes preferidos adicionales son seleccionados de: halógeno, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, perfluoro- (C_1-C_4) -alcoxi y perfluoro- (C_1-C_4) -alquilo. Como anteriormente, estos substituyentes son fijados opcionalmente a la porción arilo o heteroarilo vía un espaciador de uno a cuatro grupos metileno.

Se comprende que el substituyente $-\text{CO}_2\text{H}$, como se usa en la presente, incluye reemplazos bioestéricos para éstos, tales como:



62
501



y los similares. Ver, por ejemplo, The practice of
10 Medicinal Chemistry; Wemuth, C.G., Ed.; Academic Press:
New York, 1996; p. 203.

Dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente ser reemplazados con un sustituyentes de la fórmula $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, en donde T y U son independientemente $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ o un enlace único, y q es un entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden opcionalmente ser reemplazados con un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en donde A y B son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$, $-S(O)_2NR'$ o un enlace único, y r es un entero de 1 a 3. Uno de los enlaces únicos del nuevo anillo así formado puede ser opcionalmente reemplazado con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes sobre átomos

Q. 502

adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden ser opcionalmente reemplazados con un sustituyente de la fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, donde s y t son independientemente enteros de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'-$. El sustituyente R' en $-NR'-$ y $-S(O)_2NR'-$ es seleccionado de hidrógeno o (C_1-C_6) -alquilo no sustituido.

Como se usa en la presente, el término "heteroátomo" significa que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), y silicio (Si).

El término "sales aceptables farmacéuticamente" significa que incluye sales de los compuestos activos que son preparados con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos anteriormente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases pueden ser obtenidas al poner en contacto la forma del ácido libre de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases aceptables farmacéuticamente incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente

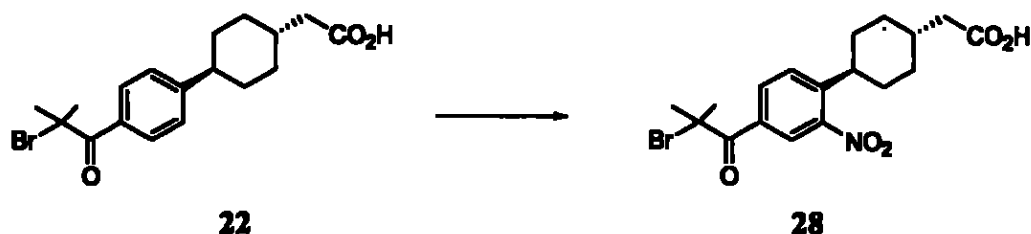
~~503~~
503

Ejemplo 5-2 a 5-3:

Los compuestos mostrados en la Tabla 5 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 5.

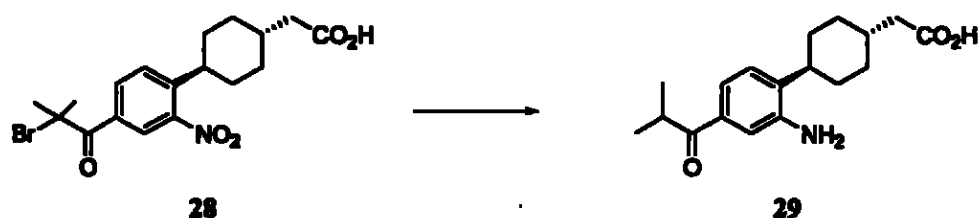
Ejemplo 6

5



10 A una solución agitada del Compuesto 22 (20.0 g, 54.5 mmoles) en 160 ml de CHCl_3 se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 96 % (12.1 ml, 218 mmoles) y ácido nítrico al 60 % (4.56 ml, 59.9 mmoles) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. La mezcla de reacción se
 15 vertió entonces en hielo picado (150 g). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cristalización a partir de AcOEt/Heptano (1/2, 120 ml), para dar el Compuesto 28 (18.4 g) como un cristal amarillo
 20 pálido.

b)

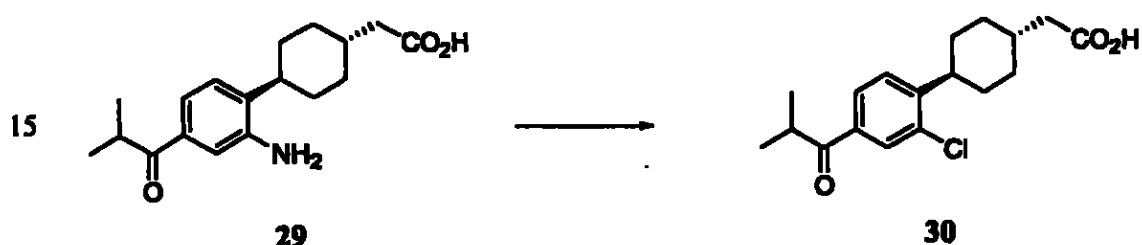


25

504

A una suspensión agitada de Zn (15.9 g, 218 mmoles) en 150 ml de ácido acético, se añadió en porciones a 0 °C, y se agitó a la temperatura ambiente por 1 hora el Compuesto 28 (15.0 g, 36.4 mmoles), luego se agitó a 60 °C por otros 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió AcOEt (150 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cristalización a partir de EtOH/H₂O (3/1, 50 ml), para dar el Compuesto 29 (9.36 g) como un cristal blanco.

c)



A una suspensión agitada de cloruro de cobre (II) (6.30 g, 44.5 mmoles) en 135 ml de acetona, se añadió nitrito de ter-butilo (5.86 ml, 44.5 mmoles) a 0 °C, luego se añadió en porciones el Compuesto 29 (9.00 g, 29.7 mmoles) y se agitó a la misma temperatura por 2 horas. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de adición de HCl 2N, la mezcla se extrajo con AcOEt (100 ml). El extracto se lavó sucesivamente con

25

1

10



20

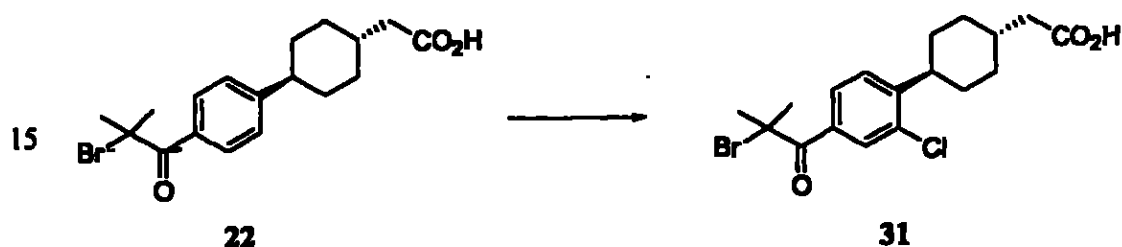
25



506

A una solución del Compuesto 31 (461 mg, 1.07 mmoles) en EtOH (4 ml) se añadió diclorhidrato de 4, 5- diamino- 6- hidroxí- 2- metilpirimidina (457 mg, 2.14 mmoles) y agua (1.3 ml), y se reflujoó por 12 horas. Después de enfriamiento, a la mezcla de reacción se añadió NaOH 4N (2.5 ml, 10.0 mmoles) y se reflujoó por 1 hora. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se ajustó a pH de 4 con HCl 4N y se agitó por 1 hora. El sólido depositado se colectó por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para dar el Ejemplo 6 (354 mg) como un sólido naranja.

f)



Una preparación alternativa de 31: A una solución agitada del Compuesto 22 (100 mg, 0.272 mmoles) en cloruro de sulfurilo (0.219 ml, 2.72 mmoles) se añadió cloruro de aluminio (127 mg, 0.953 mmoles) y la cantidad catalítica de S₂Cl₂ a 0 °C y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua helada (30 g) y se extrajo con AcOEt (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄. La

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KYLIK, John, Jr.
Leydig, Voit & Mayer, Ltd.
Two Prudential Plaza, Suite 4900
180 North Stetson Avenue
Chicago, IL 60601-6780
United States of America

JUL 10 2005

Date of mailing (day/month/year)
11 July 2005 (11.07.2005)

Applicant's or agent's file reference
18781-93-1PC

International application No.
PCT/US2003/037574

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
21 November 2003 (21.11.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

JAPAN TOBACCO, INC.
2-1, Toranomon 2-chome
Minato-ku, Tokyo 105-8422
Japan

State of Nationality
JP

State of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

JAPAN TOBACCO INC.
2-1, Toranomon 2-chome
Minato-ku, Tokyo 105-8422
Japan

State of Nationality
JP

State of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Corrected version of Form PCT/IB/306 issued on 28 June 2005 (28.06.2005).

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Authorized officer

Antonia MULLER (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8243

Form PCT/IB/306 (March 1994)

00768280

508

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 508

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RODRIGUEZ D'ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JAPAN TOBACCO INC

REFERENCIA	Radicación No.	05 49678
	Solicitud internacional	US2003/037574
	Fecha inicio fase nacional	22/06/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1140
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

28 JUN 2005

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10